

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Zürich
Direktor: Prof. Dr. med. W. Löffler
Arbeit unter Leitung von Priv.-Doz. Dr. med. H. W. Hotz, Luzern

Der Adiuretin-Test als Nierenfunktionsprüfung

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

Vorgelegt von

ARNOLD GILG

von Luzern und Aristau (Kt. Aargau)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. W. Löffler,
Priv.-Doz. Dr. H. W. Hotz

Zürich 1954

Buchdruckerei und Verlag Heinz Rohr GmbH, Kaiserslautern

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Zürich
Direktor: Prof. Dr. med. W. Löffler
Arbeit unter Leitung von Priv.-Doz. Dr. med. H. W. Hotz, Luzern

Der Adiuretin-Test als Nierenfunktionsprüfung

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

Vorgelegt von

ARNOLD GILG

von Luzern und Aristau (Kt. Aargau)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. W. Löffler,
Priv.-Doz. Dr. H. W. Hotz

Zürich 1954

Buchdruckerei und Verlag Heinz Rohr GmbH, Kaiserslautern



INHALT

Einleitung	5
----------------------	---

I. Pharmakologische und physiologische Vorraussetzungen

Die Hormone des Hypophysenhinterlappens	7
Ihre Chemie	7
Ihre Pharmakologie	8
Die Adiuresewirkung des Pituitrins	9
Die Pituitrinsekretion	10
Das antidiuretische Hormon, sein Angriffsort in der Niere .	11
seine Wirkungsweise in der Niere	13
Die neuere Adiuretinforschung	14
Die Pituitrinpräparate	16

II. Der Adiuretin-Test

Geschichtliches	18
Eigene Versuche	
Versuchsanordnung	20
Dosierung	21
Der AT bei gesunden Versuchspersonen	22
Der AT bei 8 Fällen von Nichtnierenkranken	24
Der AT bei 15 Fällen von Nierenkranken	27
Nebenerscheinungen	34
Diskussion der Ergebnisse und Schlußfolgerungen	36
Zusammenfassung	39
Nachwort	40
Curriculum vitae	41
Literaturnachweis	42

ABKÜRZUNGEN

ADH	=	Antidiuretisches Hormon
AT	=	Adiuretin-Test
AW	=	Ausgangswert
EKG	=	Elektrokardiogramm
HHL	=	Hypophysenhinterlappen
IE	=	Internationale Einheit
Inj.	=	Injektion
Sp. G.	=	Spezifisches Gewicht
VE	=	Voegtlin-Einheit
VV	=	Volhard-Versuch

EINLEITUNG

Der Vorschlag, das antidiuretische Hormon (ADH) zur Nierenfunktionsprüfung anzuwenden, geht auf Brunn zurück (1921). Systematische Untersuchungen über die klinische Brauchbarkeit dieses „Adiuretintestes“ wurden aber erst 1947 von Schneeberg durchgeführt. Nach seinen Erfahrungen ergibt der Adiuretintest (AI) ein dem Volhard'schen Konzentrationsversuch annähernd entsprechendes Resultat und bietet den Vorteil einer praktisch einfacheren Durchführung.

In der vorliegenden Arbeit wird nach Besprechung der pharmakologischen und physiologischen Voraussetzungen auf Grund eigener Untersuchungen an gesunden Versuchspersonen und Nierenkranken zur Frage der klinischen Brauchbarkeit des AT Stellung genommen.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507226_0080

I. Pharmakologische und physiologische Voraussetzungen

Nachdem Oliver und Schäfer 1894 bei Zufuhr von Hypophysenextrakten Blutdruckanstieg gefunden und Howell 1898 das aktive Prinzip dieser Wirkung im Hypophysenhinterlappen (HHL) vermutet hatte, konnte Dale 1906 durch Zufuhr von HHL-Extrakten bei der Katze Uteruskontraktionen hervorrufen. Ferner stellten Von den Velden und Farini 1913 nach Zufuhr von HHL-Extrakten beim Diabetes insipidus-Kranken wie auch beim normalen Menschen eine Diuresehemmung fest. Den direkten Beweis für diese Adiuresewirkung und auch den Beweis für den Hormoncharakter des Pituitrins lieferten die Untersuchungen von Starling und Verney (Anfang der 20er Jahre dieses Jahrhunderts) an ihrem Herz-Lungen-Nieren-Präparat: Die beiden Forscher konstatierten nach Zusatz kleiner Dosen Pituitrin zum zirkulierenden Blut eine Abnahme der ausgeschiedenen Harnmenge und eine Zunahme der Chlorausscheidung. Den gleichen Effekt erzielte Verney auch durch Einschaltung eines intakten Hundekopfes. Der Effekt fiel aber weg, sobald die vorher freipräparierte Hypophyse aus diesem Hundekopf entfernt wurde.

Daß der HHL sein Sekret im Gegensatz zu den andern Hormondrüsen nicht nur ins Blut, sondern auch durch Hypophysenstiel und Tuber cinereum in den Liquor des III. Ventrikels abgibt, wies dann Trendelenburg 1924 nach.

Die *Chemie der HHL-Hormone* ist noch immer nicht vollständig geklärt: Abel, Roullier und Geilling fanden 1923 ein Präparat, das noch in der Verdünnung $\frac{1}{2}$ mal 10^{-10} am Meerschweinchenuterus wirksam war. Kamm und Mitarbeiter konnten 1928 aus dem HHL das uterus-erregende Oxytocin und das blutdrucksteigernde Vasopressin isolieren und beide als stabile weiße, wasserlösliche Pulver darstellen. Sie konnten beweisen, daß ersteres nur eine Uteruswirkung, letzteres eine Wirkung auf Blutdruck, Darm und Diurese besitzt. Da beide Stoffe basische Körper, vermutlich Amine sind, nannten sie dieselben α - und β -Hypophamin. Zehn Jahre später charakterisierte Stehle die beiden Substanzen als Polypeptide, und 1940 fand Rosenfeld, daß der in der Ultrazentrifuge sedimentierte HHL-Wirkstoff Teil eines Proteinmoleküls ist. Van Dyke und Mitarbeiter konnten 1942 aus HHL von

Ochsen ein anscheinend einheitliches Protein mit 8 mal stärkerer oxytocischer und vasopressorischer Wirkung als das Standard-Pulver (siehe später) und ungefährem Molekulargewicht von 30000 isolieren. Bei wirksamer Behandlung ließen sich später davon aktive Fragmente von unbekannter Größe und kleinerem Molekulargewicht als 1000 abspalten, u. a. eine Vasopressinsubstanz von 100 mal stärkerer Wirkung als diejenige des Standard-Pulvers. Du Vigneaud und Mitarbeitern gelang es 1949, ein Oxytocin von über 400mal stärkerer Wirkung zu erhalten. 1953 konnten sie sogar ein Oxytocin synthetisieren: ein neungliedriges zyklisches Polypeptidderivat. Dabei handelt es sich um die erste Synthese eines höhermolekularen polypeptidartigen Naturstoffes.

Pharmakologisch charakterisieren sich die HHL-Extrakte folgendermaßen: Sie werden im Verdauungskanal enzymatisch abgebaut, sind also oral unwirksam. Sie werden nach subcutaner oder intramuskulärer Injektion, vor allem aber auch in Form von Schnupfpulver, durch die Nasenschleimhaut rasch resorbiert. Intravenös gegeben verschwinden sie in Kürze aus dem Blut: 30% werden im Harn ausgeschieden, der Rest wird nach Larson durch eine Gewebspolypeptidase im Organismus abgebaut. Heller und Smith, Klisiecki, Pickford, Rothschild und Verney fanden eine Verzögerung der Wasseraufnahme aus dem Darm durch Pituitrin. Außerdem bewirkt Pituitrin am Darm (vorwiegend am Dickdarm) eine Erhöhung von Tonus und Peristaltik, was zur therapeutischen Anwendung des Pituitrins bei postoperativer Darmatonie und bei paralytischem Ileus führte.

Den kapillarverengernden Effekt konnten Krogh am Frosch und später u. a. Carrier und Sacks auch an Warmblütern nachweisen. Nach Möller ist die Gefäßkontraktion nach Pituitrin rein peripher bedingt und scheint die Kapillaren stärker zu beeinflussen als die Arteriolen. Die Haut- und Splanchnicusgefäße werden am stärksten, die Muskelgefäße am wenigsten beeinflusst. Fast alle Tiere zeigen nach Vasopressininjektionen eine 10—30 Minuten dauernde Blutdruckerhöhung. Bei den meisten Tieren bewirkt Vasopressin auch eine Kontraktion der Caronargefäße und als Folge davon eine Verminderung der Herzarbeit und des Minutenvolumens (Röbber). Unter dem Einfluß von Pituitrin fanden Frey, Lamson, Hines, Leese und Jacobs bei Hunderversuchen langes Anhalten der Hydraemie nach intravenöser Salzwasserinfusion und deutliche Hemmung des Übergangs der infundierten Flüssigkeit in die Gewebe. Nach Versuchen von Saxl und Donath, Poulsson und Tainter am Kaninchen wirkt Pituitrin stark hemmend auf toxische Oedeme und Exsudationspro-

zesse. Poulsson konnte an Hand sehr genauer Methoden feststellen, daß Pituitrin keine typische Flüssigkeitsverschiebung zwischen Blut und Gewebe hervorruft, also keine Wasser- und Chloridmobilisierung aus den Geweben bewirkt, wie öfter behauptet worden war.

Es liegt nahe, auch für die durch Starling und Verney nachgewiesene *Adiuresewirkung* des Pituitrins eine vasculäre Natur anzunehmen. Aus Untersuchungen von Barcroft, Starling, Verney, Janssen und Rein geht aber klar hervor, daß bei der Niere keine Parallelität zwischen Tätigkeit und Durchblutung besteht. Nach Poulsson kann höchstens der physiologische Pituitrin-Effekt bei größern intravenösen Pituitrindosen durch gleichzeitig in der Niere hervorgerufene Zirkulationsstörungen verschleiert werden.

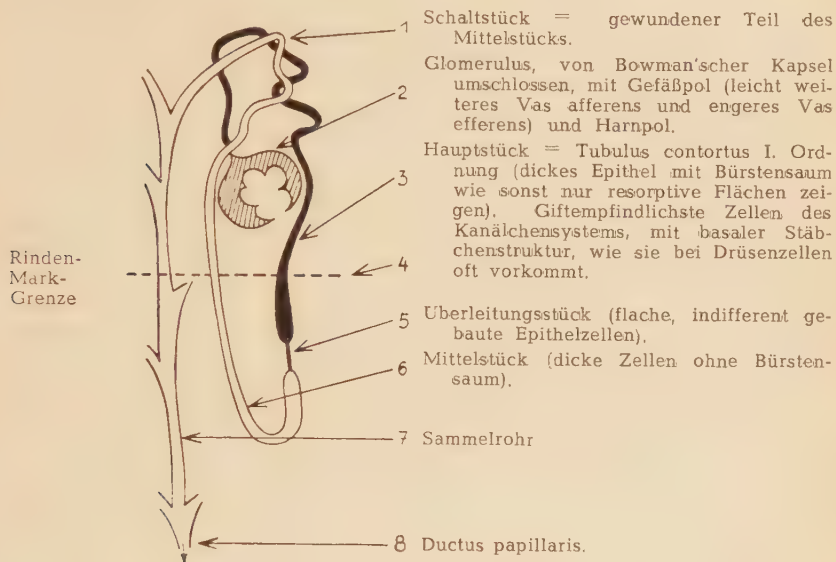
Van Dyke vertritt im Gegensatz zu früheren Ansichten die Auffassung, daß die Pituitrinwirkung auf die glatte Muskulatur der Gefäße (Blutdruck-Effekt) und des Darms physiologischerweise gar nicht vorkomme, daß der HHL also nur ein oxytocisches und ein anti-diuretisches Hormon produziere. Nach seinem Dafürhalten kommt die Gefäß- und Darmwirkung nur bei unphysiologisch hohen Hormondosen zustande und beansprucht keine endocrine Bedeutung. Poulsson befaßte sich eingehend mit der Wirkung des Pituitrins auf die Wasserausscheidung der Niere. Bei Untersuchungen an normalen Menschen konnte er 1930 feststellen, daß Pituitrin keinen Einfluß auf die beim Gesunden äußerst konstant gefundene glomeruläre Filtratemenge hat und daß seine Adiuresewirkung auf erhöhter Wasserresorption in den Tubulis beruhen muß.

Außer der Verminderung der Wasserausscheidung konnten Addis, Barnett und Shevky beim Kaninchen, Addis und Drury auch beim Menschen nach Pituitringabe noch eine herabgesetzte Harnstoffausscheidung beobachten. Poulsson fand nach i. m. Injektion von 10—15 IE Pituitrin überdies beim Menschen charakteristische Änderungen im Jonengehalt des Harns: Ansteigen der Totalmenge ausgeschiedener Base (die schon von Stehle 1927 gefundene Zunahme der „Zellionen“ Kalium und Phosphat), Abnahme der ausgeglichenen Ammoniakmenge sowie Alkalischerwerden der aktuellen Harnreaktion. Hingegen konnte Poulsson (wie später auch O'Connor) mit diesen Pituitrindosen im Gegensatz zu Starling und Verney keine typischen Veränderungen in der Chlorausscheidung erzielen. Unter Pituitrinwirkung fanden Fee und Hemingway einen verminderten Sauerstoffverbrauch, Janssen und Rein eine herabgesetzte Wärmeproduktion der Niere.

Den Mechanismus der *Pituitrinsekretion* haben neuere Arbeiten von Verney geklärt (in Bestätigung von früher durch Greving geäußerten Vermutungen); darnach variiert die Pituitrinausschüttung analog dem jeweiligen osmotischen Druck des arteriellen Bluts, insbesondere parallel dem Kochsalzspiegel. Diese Plasmaunterschiede werden von „Osmoreceptoren“ registriert, die in Verbindung stehen zu den supraoptischen und paraventriculären Kernen. Da diese Kerne von einem dichten Kapillarnetz versorgt werden, ist es wahrscheinlich, daß dort beschriebene Zellen von ungewöhnlicher Struktur diese Osmoreceptoren darstellen. Von diesen Kernen leiten nervöse Impulse (Koella) die Sekretion des ADH in der Neurohypophyse. In welcher Form das ADH dort ausgeschieden wird, ist trotz der Isolierung hochaktiver Proteinfragmente noch nicht genau bekannt. Nach Pickford spielt ev. Acetylcholin als Übermittler (chemical mediator) von den Osmoreceptoren zur Neurohypophyse eine Rolle.

In jüngster Zeit scheinen Bargmann und Mitarbeiter sowie Hild und Zetler bewiesen zu haben, daß beim Säugetier die Hypophysenhinterlappenhormone bereits von den Ganglienzellen der Nuclei supraoptici et paraventriculares gebildet werden. Sie sollen dann als Neurosekret auf dem Wege des Tractus supraoptico-hypophyseus zum Hypophysenhinterlappen gelangen und dort nur gespeichert und abgesondert werden. Nach Hild wäre die Abgabe der im Hinterlappen gespeicherten Hormone an die vom Hypothalamus her gesteuerten Pituizyten gebunden.

Bevor wir auf die Besprechung des *Angriffsorts des ADH in der Niere* eingehen, seien in Kürze die heutigen Anschauungen über die Nierenfunktion rekapituliert:



Über die Art der Urinausscheidung in der Niere stehen sich im wesentlichen 2 Haupt-Theorien gegenüber: die auf physikalischen Prinzipien beruhende Filtrations-Rückresorptionstheorie (Carolus Ludwig) und die „eine aktive Sekretion annehmende „Vitalistische Theorie“ (Heidenhain).

Im Sinne Ludwigs nimmt Ellinger an, daß durch das Druckgefälle zwischen Glomerulusblut und Kapsellumen alle Substanzen abfiltriert werden, die nicht an Serumkolloide gebunden sind. Da nun aber die Konzentrationsverhältnisse verschiedener Stoffe im Urin denjenigen im Blutplasma nicht mehr entsprechen, nimmt Ellinger eine Veränderung des Glomerulusfiltrats im Tubulusapparat (wo das „Ultrafiltrat“ nochmals mit dem „eingedickten Blut“ zusammentrifft) durch Rückdiffusion und Rückresorption an. Nach Rein hingegen spricht der ungeheuer große Sauerstoffbedarf der Niere im Verein mit der beträchtlichen Wärmeentwicklung und dem auffallend niederen Nutzeffekt des Gesamtorgans zum vornherein gegen das Zustandkommen der Harnabscheidung lediglich durch Filtrations- und Diffusionsvorgänge. Fahr erblickt in der Art der Zuckerausscheidung und Glykogenspeicherung einen Beweis für die Sekretionstheorie: das Auftreten des Glykogens im Glomerulusepithel ist nach ihm unvereinbar mit der Annahme einer passiven Filtration, da das Glykogen in der Zelle aus dem ihr durch den Saftstrom angebotenen Traubenzucker entsteht, diese Umwandlung aber nur bei aktiver vitaler Zelltätigkeit stattfinden kann.

Dazu paßt auch die Beobachtung von Lindenmann, der am toten Tier (also bei sicherem Herzstillstand und Blutdruck null) noch anderthalb Stunden lang mehrere (bis 20) mm Hg Ureterendruck messen konnte. Cushny, der 1926 beide Theorien zu einer Lehre über die Harnsekretion vereinigte, nimmt eine lebende Glomerulusharnmembran an, die sich verändern könne.

Durch die experimentelle Forschung wurden mehrere Punkte dieser Theorien geklärt: Richards, Wearn und Mitarbeiter wiesen durch Glomeruluspunktion nach, daß der Glomerulusharn ein eiweißfreies, auch traubenzuckerenthaltendes Filtrat des Blutes ist. Mit Hilfe der Inulin-Clearance konnte man errechnen, daß die Ausscheidung durch glomeruläre Filtration täglich 173 Liter beträgt, wovon nur 1½ Liter Urin ausgeschieden werden. Beim Frosch, dessen Tubuli aus einer eigenen „Nierenportader“ versorgt werden, also isoliert geschädigt werden können, führt die Vergiftung der Tubuli zu einer gesteigerten Harnflut unter gleichzeitiger Veränderung der Konzentration, macht also den Resorptionsort für Wasser und gewisse gelöste Bestandteile offenbar.

Zur Funktionsweise des Tubulusapparats sind interessante Beobachtungen gemacht worden: Kosugi konstatierte am Aschoff'schen Institut bei seinen Arbeiten über die Tubulusepithelien kleine Zellen mit homogenem, dichtem, gleichmäßig gebautem Zelleib und große Zellen mit verschieden gestaltetem, aufgelockertem, von Vakuolen durchsetztem Protoplasma, die in die Kanälchen hineinragen. Er nahm an, daß es sich dabei um Zustände der Quellung und Entquellung im Zusammenhang mit der Funktion handle, da er beobachtet hatte, daß die Quellung parallel lief der Resorption von Glomerulusfiltrat, die Entquellung hingegen der Abgabe des resorbierten Wassers teils in die Blut- und Lymphgefäße, teils ins Kanälchenlumen. Daß bei akuten Nephritiden, bei denen fast alle Glomeruli blutleer und somit von der Harnbildung ausgeschaltet sind, nur selten wirkliche Niereninsuffizienz mit hochgradiger Stickstoff-Retention eintritt, spricht für die Übernahme der vollen Nierenfunktion in diesen Fällen durch die Tubuli. White, Schmitt, Walker und Hudson haben an Kaltblüternieren bei Durchströmungsversuchen einzelner Tubulusabschnitte mit genau zusammengesetzten Lösungen eine Chlorresorption distal, eine Traubenzuckerresorption proximal und eine Wasserrückresorption im dünnen Zwischenstück und distal im Tubulusbereich festgestellt. Volhard konnte nachweisen, daß sich Harnstoff und Kochsalz im Urin gegenseitig verdrängen können. So kann vermehrte Chloridrückresorption die Ausscheidung des Harnstoffs auch bei geschädigter glomerulärer Funktion noch gewährleisten, und erklärt uns so die Kochsalzarmut des Harns (auch wenn der Blutspiegel weit über die Norm erhöht ist) bei der chronischen Nephritis. Ähnliche Verdrängungserscheinungen einer tubulären Funktion durch eine andere konnten weiterhin beobachtet werden (Smith, Goldring und Chasis). Maintzer und andere haben aus diesen Beobachtungen geschlossen, daß beide Substanzen an derselben Stelle rückresorbiert werden. Bei diesen tubulären Mechanismen scheint es sich um spezifisch-chemische Vorgänge zu handeln.

Nach Smith (1937) geht die Wasserrückresorption im Säuger-Nephron in 2 Stufen vor sich: ein erster obligater Resorptionsprozeß, hauptsächlich isoton verlaufend, spielt sich an den proximalen Tubulusabschnitten ab und ist begleitet oder sogar erst ermöglicht durch

die aktive Resorption von Glukose, Chloriden und anderen Harnbestandteilen. Diese „obligate“ oder passive Wasserrückresorption umfaßt nach Smith ca. 78% des Glomerulusfiltrats und variiert nur wenig. Im distalen Tubulus erfolgt eine eher „fakultative“ Rückresorption eines hypertonen Urins unter der Kontrolle des ADH. Diese Rückresorption verläuft nach neuesten Ergebnissen (De Bodo und Slater) parallel der durch die Reizung der Osmorezeptoren bewirkten mehr oder weniger starken Ausschüttung des ADH, also entsprechend seinem Blutspiegel. Parallel der Ausschüttung des ADH erfolgt auch eine vermehrte Ausscheidung von Chlor bzw. dessen verminderte Rückresorption. (Die vermehrte Kochsalzkonzentrierfähigkeit der Niere nach Pituitrininjektion ist beim Diabetes insipidus schon lange bekannt.) In Bestätigung dieser Ansicht fanden Hare, Hare und Williams 1950, daß Diabetes insipidus-Hunde 15% mehr vom Glomerulusfiltratwasser ausscheiden als normale Hunde, welchen Prozentsatz sie als vom ADH abhängig erklärten. White und Findley beobachteten, daß die Ausscheidung von Wasser hinter dem Eintritt der maximalen Blutverdünnung nachhinkt. Diesen Zeitraum, der für das Spielen des Regulationsmechanismus notwendig scheint, können wir als Reaktionszeit zwischen dem Abfall der Chlorkonzentration im Blut (als Reiz) und dem Abfall des ADH-Spiegels im Blut (mit der Diurese als Antwort) erklären. Nach Lauson (1951) wird der Urinfluß durch die glomeruläre Filtration, die Konzentration des ADH im Blut und durch die variable (auch bei Krankheiten veränderte) Ansprechbarkeit der Nierentubuli auf ADH bestimmt. So ist zusammenfassend festzustellen, daß die Variationsbreite der Urinkonzentration vom ADH abhängt, was mit Verney's Behauptung von vermehrter Sekretion des ADH bei jedem Adiurese-Zustand übereinstimmt. Bei genügend hoher ADH-Dosierung und gleichzeitiger starker Wasserzufuhr gelingt sogar durch Diuresehemmung die Erreichung einer derartigen Blutverdünnung, daß es zur Haemolyse und Wasservergiftung kommt. Doch die ADH-Wirkung hat auch ihre Grenzen: ein bereits hochgestellter Urin kann durch das ADH nicht noch höher gestellt werden (Melville, Nelson und Woods). Wenn im Tubulusharn die Salzkonzentration sehr hoch ist und die Grenzhöchstkonzentration erreicht, gegen welche die Tubuli überhaupt noch Wasser aufnehmen können, so übt nach Motzfeld auch das ADH keine Wirkung mehr auf die Wasserrückresorption aus (Salzdiurese).

Über die Wirkungsweise des ADH in der Niere kann man sich auf Grund von verschiedenen Beobachtungen und Analogien nur vermutungsweise Vorstellungen machen:

Spühler nimmt an, daß sich in der Epithelzelle der Tubuli Verbindungen bilden zwischen den zu resorbierenden Stoffen und gewissen Zellelementen, und daß nach Spaltung dieser Komplexe dann der Weitertransport der zu resorbierenden Stoffe erfolge. Der Vorgang der Rückresorption wäre dann im Prinzip der gleiche wie derjenige der Sekretion, da eine Resorption sowohl aus dem Tubuluslumen wie auch von der interstitiellen Flüssigkeit her erfolgen könne. Die Komplex-Bildung und die Komplex-Spaltung muß man sich fermentativ gesteuert denken, also durch einen Wirkstoff, von dem geringste Mengen chemische Reaktionen beschleunigen, die an und für sich unendlich langsam ablaufen würden.

Es stellt sich die Frage, ob man dem ADH diese Biokatalysatorenwirkung zuschreiben habe und ob das ADH ein Ferment oder die prosthetische Gruppe eines solchen sei.

Nun sind aber Soskin und Levine bei Untersuchungen über die Hormonwirkung auf den Intermediärstoffwechsel zur Auffassung gelangt, daß die Hormone selbst keine Fermente sind, sondern in der Zelle schon vorbestehende Fermente koordinieren, ohne selbst zu diesen Systemen zu gehören, daß sie so direkt auf die chemisch-physikalischen Beziehungen der einzelnen Zellpartikel einwirken.

Die beiden Forscher fanden, daß die wirksame Konzentration der Hormone (z. B. beim Insulin) weit unter derjenigen der bekannten Fermentsysteme, ungefähr in der Größenordnung hochaktiver gereinigter Toxine wie des Botulinusgifts liegt. Gereinigte isolierte Enzymsysteme funktionierten im Warburg-Apparat ohne Hilfe endocriner Wirkstoffe; ja es gelang nicht, *in vitro* hormonale Effekte auf Enzymreaktionen zu erzielen.

Die *neueren* *Adiuretin-Forschung* berührt verschiedene Probleme, die noch weiterer Abklärung bedürfen: Beim Diabetes insipidus hat sich therapeutisch die Zufuhr von Vasopressin bzw. ADH bewährt. Neuere Experimente von Heinbecker und White konnten zeigen, daß bei vollständiger Entfernung oder Entnervung der gesamten Neurohypophyse ein Diabetes insipidus eintritt und auch bei Wegnahme der Adenohypophyse bestehen bleibt. Heinbecker und White, De Bodo und Slater führen die anderslautenden Resultate auf unvollständige Zerstörung der Neurohypophyse zurück. Es fehlt dann die bei vollständiger Zerstörung beobachtete sekundäre Degeneration der Zellen der supraoptischen und hypothalamischen Kerne, und bis 15% dieser Zellen bleiben intakt.

Bei Zuständen von Wasserverarmung sowie nach Infusion von hyper-tonischer Kochsalzlösung konnten Gilman und Goodman 1937 Spuren eines antidiuretischen Wirkstoffs im Urin Gesunder nachweisen, was ihnen im Urin von Diabetes insipidus-Kranken nicht möglich war. Auch andere konnten nach experimenteller Reizung der „Osmoreceptoren“ ein antidiuretisches Prinzip im Urin feststellen, das in der Ultrazentrifuge ein ähnliches Molekulargewicht hat wie früher unter-suchte HHL-Extrakte. 1933 konnte ADH in alkoholischen Leber-extrakten (Theobald und White), 1940 in der Niere (Pickering) und 1942 in der Plazenta (Ham und Landis) nachgewiesen werden.

Wahrscheinlich hat das ADH auch eine Bedeutung im Krankheits-geschehen der Eklampsie. Es liegt nahe, die bei diesen Kranken auf-tretende Verringerung der Harnmenge und Steigerung des Blutdrucks mit besonders reichlicher Vasopressinausschüttung zu erklären. Anselmino und Hoffmann konnten im Blute Eklamptischer zumindest eine pressorische und antidiuretische Substanz feststellen.

In neuester Zeit konnte antidiuretischer Wirkstoff auch im Urin von Patienten mit Leberzirrhose, Ascites und gleichzeitig stark vermin-derter Harnausscheidung nachgewiesen werden, so daß die Frage aufgeworfen wurde, ob die Ascitesentstehung bei Leberzirrhose auch durch antidiuretisch wirkende Pituitrinausschüttung erfolge. Bei ihren Untersuchungen über das „antidiuretische Prinzip bei hydro-pischen Zuständen“ konnte Schindl zwar ADH im Urin solcher Pa-tienten nachweisen, doch nicht in wirksamerer Menge als beim Nor-malen.

Das im Urin vorhandene ADH und das Handels-Pituitrin zei-gen gewisse Verschiedenheiten (Schaffer, Cadden und Stander), so daß Ralli, Raisz, Leslie, Dumm und Laken annahmen, die antidiure-tische Wirkung des Handels-Pituitrins beruhe auf zwei voneinander fraktionierbaren Substanzen, von denen die eine bei Ratte und Hund, die andere nur bei der Ratte wirksam sei.

Stangl aus der Innsbrucker Medizinischen Klinik postuliert eine Stö-rung des Adiuretin-Systems beim Föhneempfindlichen, der mit Oligurie (inf. gesteigerter Rückresorption), Wasserretention und gewissen Elektrolytverschiebungen in der Zelle auf den Föhneinbruch (Warm-front) reagiert.

Forizs hat bei Schizophrenen günstige therapeutische Ergebnisse er-zielt durch tägliche s. c. Injektion von 10 IE Pitressin. Er führte diese Erfolge auf eine gewisse Wasserretention und geringes cerebrales Oedem zurück in Analogie zu den günstigen Wirkungen epilepti-former Anfälle bei der Schizophrenie.

Die Erforschung der pathologischen und therapeutischen Bedeutung des Adiuretins ist gegenwärtig noch im Fluß und dürfte zu weiteren interessanten Resultaten führen.

Die Pituitrin-Präparate:

Als Maß der HHL-Hormonwirkungen dient seit 1928 ein „Standard-Pulver“, ein Gesamtprodukt aus Rinder-HHL, von dem 0,5 mg als eine IE (internationale Einheit) oder VE (Voegtlin-Einheit) gilt. Zur Testung der Vaso-pressinwirkung verwerteten Hamilton sowie Kamm und Mitarbeiter die Blutdruckerhöhung an anaesthesierten Hunden, Gibbs sowie Burn die antiuretische Wirkung an Mäusen und Ratten. Das Oxytocin wurde von Dale und Laidlaw sowie Burn am isolierten Uterus des Meerschweinchens getestet, von Sealock und Du Vigneaud an der blutdruckerniedrigenden Wirkung bei Hühnern.

Die gebräuchlichsten *Gesamt-Präparate* von HHL-Hormon sind:

Name:	Hersteller:	Form:
Brufamon	Brunnengräber	Amp. zu 3 und 10 VE
Brufamon	Brunnengräber	Schnupfpulver
Endopituitrina	I. S. M. Milano	Amp.
Endopituitrina	I. S. M. Milano	Tabl.
Extr. Hypophyse		
Lobe postérieure	Lab. Choay	Amp. zu 5 und 10 VE
Post-Hypophyse	Lab. Choay	Schnupfpulver
Polyvidone	Lab. Choay	Amp. 10 ccm à 100 VE
		Depot-Präparat
Hypadrin	Astra	Amp. zu 10 VE
Hypon	Amsterdam. Chininwerke	Amp. zu 5 und 10 VE
Hypophysin	Bayer	Amp. zu 3 und 10 VE
Hypophysin	Hoechst	Amp. zu 3 und 10 VE
Hypophysin		
Pars post	Sauter	Amp. zu 5 VE
Hyporetin	Labopharma, Berlin	Amp. zu 3 VE
Infundin	Burroughs Wellcome	Amp. zu 5 und 10 VE
Infundibuline	Specia	Amp. zu 5 und 10 VE
Physormon	Promonta	Amp. zu 2 und 4 VE
Physormon	Promonta	Schnupfpulver
Piton	Organon	Amp. zu 3 und 10 VE
Piton	Organon	Schnupfpulver
Pitraphorin	Schering, Berlin	Amp. zu 4 VE
Pituhorm	Hormon-Chemie, München	Amp. zu 3 VE
Pituigan	Henning	Amp. zu 3 und 10 VE
Pituigan	Henning	Schnupfpulver
Pituiphyse	Union Chim. Belge	Amp. zu 3 und 5 VE
Pituisan	Chinoïn, Budapest	Amp. zu 5 und 10 VE
Pituitrin	Parke & Davis	Amp. zu 5 und 10 VE
Pituitary Extr.		
Posterior Lobe	Boots	Amp. zu 5 und 10 VE
Pituitary Extr.		

Posterior Lobe	Glaxo	Amp. zu 5 und 10 VE
Pituitary Extr.		
Posterior Lobe	Paines & Byrne	Amp. zu 5 und 10 VE
Pituitary Extr.		
Posterior Lobe	Lilly	Amp. zu 10 und 20 IE
Pitusol	Benzon	Amp. zu 5 und 10 IE
Post. Pituitary Extr.	Bristol	Amp. zu 5 und 10 IE
Post. Pituitary Extr.	Squibb	Amp. zu 5 und 10 IE
Tonephin	Hoechst	Schnupfpulver

Reine Vasopressinpräparate (Adiuretin) sind:

Name:	Hersteller:	Form:
Insipidin	Benzon	Amp. zu 10 und 20 VE
Pitressin	Parke & Davis	Amp. zu 10 und 20 VE
Pitressin-Tannat Susp.	Parke & Davis	Amp. zu 5 VE pro 1 ccm
		Depot-Präparat
Tonephin	Hoechst	nicht mehr im Handel

Reine Oxytocinpräparate sind:

Myo-Pituigan	Henning	Amp. zu 3 VE
		nicht mehr im Handel
Orasthin	Hoechst	Amp. zu 3 und 10 VE
Oxytocin	Hormon-Chemie, München	Amp. zu 3 und 10 VE
Pitocin	Parke & Davis	Amp. zu 5 und 10 VE
Pitupartin	Benzon	Amp. zu 5 und 10 VE
Tokofinal	Brunnengräber	Amp. zu 3 VE
Utedrin	Astra	Amp. zu 5 und 10 VE

II. Der Adiuretin-Test (AT)

Wie in der Einleitung erwähnt wurde, ist Brunn u. W. der erste, der die Anwendung der antidiuretischen Wirkung des Hypophysenhinterlappenhormons zur Prüfung der Nierenfunktion vorschlug (1921). Kurz vorher hatte er einen Fall mit Konzentrationsunvermögen im Durstversuch publiziert, bei dem auch Pituitrin seine harnkonzentrierende Wirkung vermissen ließ. Dieses Parallelgehen zwischen Durst- und Pituitrinversuch, bzw. das Versagen der harnkonzentrierenden Wirkung beider in späteren Stadien chronischer Nierenleiden konnte Brunn auch weiterhin konstatieren.

Er injizierte Pituitrin, nachdem er den Patienten bis zu 1 Liter Wasser hatte trinken lassen. Damit erreichte er beim Nierengesunden spezifische Urin-Gewichte bis 1020 und 1022 und konnte nach Abklingen der ca. 4 Stunden dauernden konzentrierenden Wirkung noch die Ausscheidung des anfangs getrunkenen Wassers beobachten, die durch Pituitrin nur verschoben worden war. Durch diese einfache, von extrarenalen Vorgängen weitgehend unabhängige Konzentrations- und anschließende Verdünnungsprobe war es ihm möglich, in Kürze Veränderungen der Akkomodationsbreite als Maß der Nierenfunktion (v. Koranyj) festzustellen.

Als besonderes Indikationsgebiet für den Pituitrinversuch bezeichnete Brunn die Bestimmung der Nieren-Konzentrationsfähigkeit beim Vorhandensein von Oedemen, beim Diabetes insipidus und bei allen Fällen, bei denen nicht unbedingt mit der gutwilligen Mitwirkung des Patienten gerechnet werden kann. Schädigungen der Patienten konnte Brunn dabei nie beobachten.

Verschiedene amerikanische Autoren haben sich in neuerer Zeit eingehender mit Brunn's Vorschlag beschäftigt, während man ihm in Europa keine weitere Beachtung geschenkt hat.

Zuerst demonstrierten Paine und Nelson an Hunden die Tatsache der Erhöhung des spezifischen Urin-Gewichts als Folge der Gabe von Hypophysenhinterlappen-Extrakten. Dann verglichen Sodeman und Engelhardt beim normalen Menschen die Konzentrationsfähigkeit durch Pituitrin mit der Erhöhung des spezifischen Uringewichts nach Flüssigkeitsentzug. Sie fanden übereinstimmende Resultate und

postulierten, daß durch die Anwendung von Pituitrin ohne Rücksicht auf die Vorbereitung des Patienten ein spezifisches Urin-gewicht von diagnostischem Wert erhältlich sei; d. h., daß auch ohne vorhergehende Wasserbeschränkung die Wasserdiurese durch Pituitrin genügend behindert wird, um Werte zu erhalten, die einen Hinweis auf die adäquate Nierenfunktion erlauben.

Nachdem Wall, Taylor, Peirce und Page sowie Schneeberg, Likoff und Rubin Erfahrungen mit diesem Test veröffentlicht hatten, publizierte Schneeberg 1947 eine Zusammenstellung von Untersuchungen über die Nierenfunktionsprüfung durch Injektion von Hypophysenhinterlappenhormon an einem größeren Beobachtungsgute von 136 Gesunden und Kranken.

Bei seinem Pituitrinversuch verzichtete Schneeberg auf jegliche Flüssigkeits- oder Nahrungsbeschränkung, ließ die Patienten die Blase leeren, injizierte ihnen 10 IE „Pitressin“ subcutan und sammelte 3 Urinproben, eine, zwei und drei Stunden darnach. Diesen Test verglich er mit 2 flüssigkeitsentziehenden Konzentrationsversuchen, nämlich mit dem „Standard-Fishberg“- und dem „Addis-Test“. Dabei fand er parallelgehende Resultate.

Schon Brunn hat festgestellt, daß zur Prüfung der maximalen Konzentrationsfähigkeit der Niere der Durstversuch dem Pituitrin-Versuch überlegen sei, da mit ersterem normalerweise feinere Störungen des Konzentrationsvermögens aufgedeckt werden könnten. Aus eben diesem Grunde war der Pituitrinversuch für Taylor, Peirce und Page „nicht ganz annehmbar für die klinische Praxis“, da er beim Gesunden nicht wie 24 Stunden Flüssigkeitsentzug eine mittlere Urinkonzentration von 1030 — 1032 bewirkt.

Schneeberg zeigt nun, daß am selben Patienten vorgenommene Parallelversuche wirklich übereinstimmende Resultate ergaben, wenn er beim Pituitrinversuch für die normale Niere nur eine Konzentrationsfähigkeit von mindestens 1022 forderte.

Schneeberg hat bei seinen Untersuchungen sorgfältig auf Nebenwirkungen, besonders solche kardiovaskulärer Natur geachtet, wobei er seine Patienten 90 Minuten lang auf Pulszahl, Blutdruckwert und Elektrokardiogramm kontrollierte. Bei der Dosis von 10 IE subcutan ergaben sich keine pathologischen EKG-Veränderungen und nur vorübergehend ein kleiner Blutdruckanstieg, eine geringe Beschleunigung des Pulses und eine leichte Hautblässe.

Über ähnliche Resultate berichteten Moffat sowie Grollmann und Geiling. Graybiel und Glendy gaben zwei Patienten mit leicht provozierbaren Angina pectoris-Beschwerden 20 IE „Pitressin“ intravenös, was zu abdominalen Krämpfen, jedoch nicht zu Angina pectoris-Anfällen führte. Wall berichtet über einen Patienten mit anginösen Herzbeschwerden, der nach Injektion von Hypophysenhinterlappenhormon unbedeutende substernale Schmerzen und ein Prickeln im linken Arm verspürte, welche Erscheinungen aber prompt nach Gabe von Glycerintrinitrat verschwanden.

Eigene Versuche

Versuchsanordnung:

Es wurde analog dem Vorgehen von Schneeberg auf spezielle Flüssigkeits- und Nahrungsbeschränkung verzichtet. Man ließ die Patienten die Blase entleeren (Ausgangswert) und injizierte anschließend tief subcutan 10 Voegtlin-Einheiten (VE) des Hypophysenhinterlappenpräparats „Pitressin“ (Parke, Davis), das ein reines Vasopressin-Präparat ist. In einzelnen Fällen wurden auch 20 VE injiziert.

Nach 1 Stunde sowie nach 2, nach 3 und 4 Stunden ließ man die Patienten wieder Wasser lösen und bestimmte Menge und spezifisches Gewicht dieser einstündigen Urinproben.

Es wurde sorgfältig auf ev. Nebenerscheinungen wie Nausea, Anregung der Darm- und Uterusmuskulatur, Hautblässe, anginöse Herzbeschwerden, Verhalten von Blutdruck und Puls, Atmungsveränderungen, Kopfweh, Migräne, Oedeme geachtet.

Die Versuche wurden an Normalen, Nichtnierenkranken und klinisch Nierengeschädigten durchgeführt. Bei mehreren Patienten der letzten Gruppe wurde der AT während des Krankheitsverlaufs wiederholt durchgeführt, so z. B. bei Prostatikern während der Operationsvorbehandlung. Schließlich konnten auch Oedempatienten zu Versuchen herangezogen werden.

Wenn immer möglich, wurden die Resultate des AT verglichen mit der parallel vorgenommenen Volhard'schen Nierenfunktionsprobe, die wie folgt ausgeführt wurde:

Morgens nüchtern, nach Entleeren der Blase, mußten die Patienten innert einer halben Stunde $1\frac{1}{2}$ Liter dünnen Tee trinken, blieben dann im Bett liegen und lösten nach $\frac{1}{2}$, 1, $1\frac{1}{2}$, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20 und 24 Stunden Wasser, dessen Menge und spezifisches Gewicht bestimmt wurde. Während dieser Zeit erhielten die Patienten nur Trockenkost (z. B. Keks,

Zwieback mit Butter oder Marmelade, etwas Dörrobst, altbackenes Brot, trockenes Fleisch, Konservenfleisch und Zucker). Der Versuch wurde abgebrochen, wenn die Konzentration ihr Maximum schon überschritten oder sichtlich erreicht hatte, wenn möglich aber weitergeführt, solange die Konzentrierungskurve noch im Anstieg war.

Dosierung:

Zur Abklärung des Einflusses der Dosierung auf Konzentrationswirkung und Nebenerscheinungen wurden anfänglich Versuche mit Injektion von 20 VE und 10 VE Pitressin vorgenommen. Den Unterschied zeigen folgende Kurven:



67jähriger Mann mit Prostatahypertrophie, verdünnte bei der Volhard'schen Nierenfunktionsprüfung bis 1006 und konzentrierte bis 1012. Konzentration nach einer subc. Injektion von 20 VE Pitressin bis 1006, zeigte $\frac{1}{4}$ Stunde nach der Injektion zuerst Hautblässe, dann Übelkeit und Brechreiz. Wenig später Erbrechen; anschließend Erholung, wobei sich Patient jedoch infolge Übelkeit und Erbrechen noch mitgenommen fühlte.



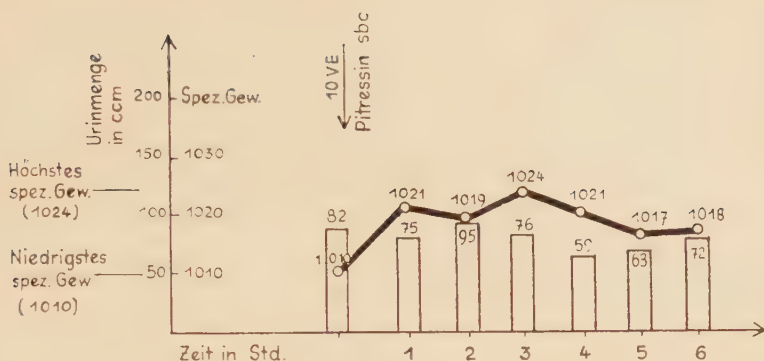
74-jähriger Mann mit Prostatahypertrophie, verdünnte bei der Volhard'schen Nierenfunktionsprüfung bis 1003 und konzentrierte bis 1014. Konzentration nach einer subc. Injektion von 10 VE Pitressin bis 1017, zeigte als einzige Nebenerscheinung ca. 12 Minuten nach der Injektion eine vorübergehende Hautblässe.

Abb. 2 und 3 zeigen die Kurven zweier Pitressinversuche bei je einem Mann mit Prostatahypertrophie und ungefähr gleich schlechter Nierenfunktion, gemessen mit dem Volhard'schen Verdünnungs- und Konzentrations-Versuch.

Durch die Injektion der doppelten Pitressinmenge (20 VE statt nur 10 VE) konnte keine bessere konzentrierende Wirkung erzielt werden, hingegen traten die beschriebenen unangenehmen Nebenerscheinungen auf. Daraufhin haben wir bei den weiteren Versuchen nur noch die Einheitsdosis von 10 VE injiziert, dieselbe Dosis, die auch von Schneeberg bei seinen Versuchen verwendet wurde.

Der Adiuretin-Test bei gesunden Versuchspersonen.

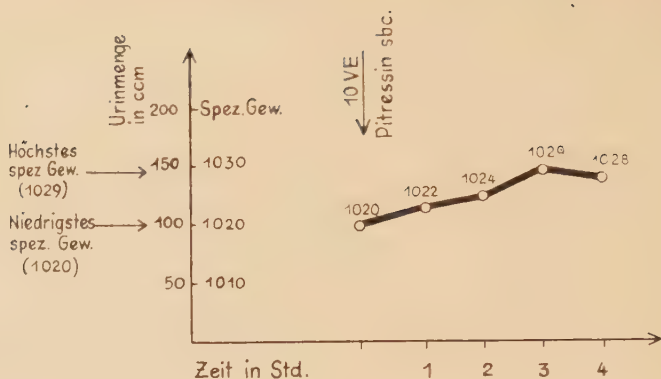
Im Selbstversuch und an einer jungen gesunden Frau haben wir den „AT bei gesunden Versuchspersonen“ geprüft.
Der Selbstversuch ergab folgende Kurve:



Die Injektion von 10 VE Pitressin bewirkt eine Urinkonzentrierung bis zu einem Maximum von 1024, bei einem Ausgangswert von 1010. Die Konzentrierungswirkung zeigte sich schon in der ersten Kontrolle (nach 1 Std.) mit einem spez. Gewicht von 1021, war am stärksten in der 3. Kontrolle (nach 3 Std.) mit einem spezifischen Gewicht von 1024, und ging dann in der vierten Kontrolle (nach 4 Std.) wieder etwas zurück auf ein spez. Gewicht von 1021.

Nach Ablauf von 4 Stunden wurde wieder dünnerer Urin ausgeschieden (spez. Gewicht unter 1020). Die Konzentrierungskurve verlief ungleichmäßig. Bezüglich der Menge der ausgeschiedenen Urinfraktionen war kein typischer Adiuretineffekt zu konstatieren. Während der ganzen Versuchsdauer traten keine Nebenerscheinungen auf.

Bei der 23jährigen gesunden Frau J. B.-W., bei der 2 Tage vorher der Volhard'sche Wasserversuch eine Verdünnung bis 1002 (bei Ausscheidung in den ersten 4 Stunden von total 1460 cc) und eine Konzentrierung bis 1030, also entsprechend dem klinischen Befund ein normales Resultat, ergeben hatte, verlief der AT folgendermaßen:



Der Injektion von 10 VE Pitressin folgte eine Urinkonzentration von ca. 4 Stunden Dauer bis zu einem Maximum (am Ende der 3. Stunde) von 1029. Während des ganzen AT traten keine Nebenerscheinungen auf.

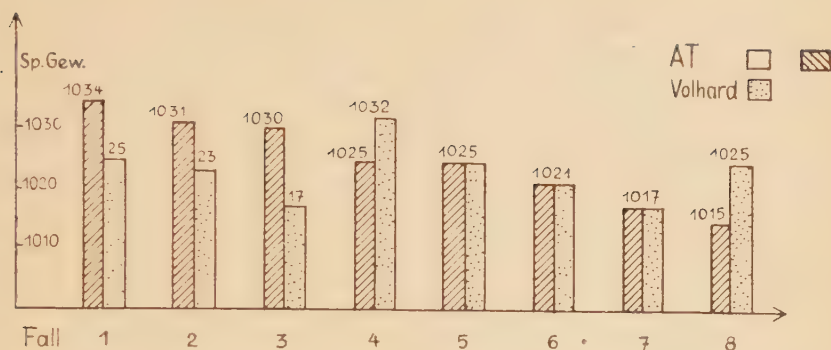
In beiden Fällen, vor allem aber im Selbstversuch ergab der AT ein niedrigeres Konzentrationsmaximum als wir es vom Durstversuch als Ausdruck normaler Nierenfunktion fordern.

Dieselbe Erfahrung machte Schneeberg, der den AT an 101 gesunden Versuchspersonen ausprobiert hat. Auf Grund der dabei erhaltenen Resultate fordert Schneeberg beim AT die Erreichung eines Urinkonzentrations-Maximums von 1022 als Mindestwert für die normale Niere, während er beim Durstversuch die Erreichung eines Konzentrationsmaximums von mindestens 1026 verlangt.

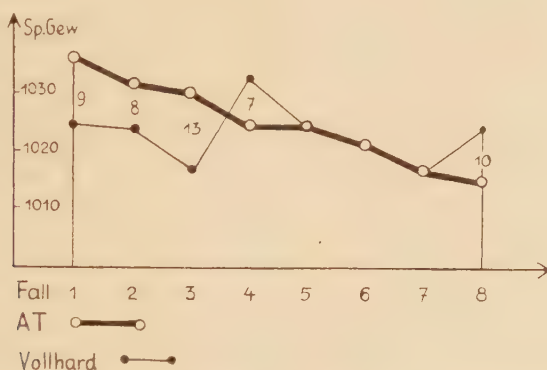
Bei unsern weiteren Versuchen haben wir diesen Grenzwert für den AT übernommen und auf eine normale Nierenfunktion nur beim Überschreiten eines spez. Gewichtes von 1022 beim AT und 1026 beim Volhard'schen Konzentrationsversuch geschlossen. Auf Grund unserer Erfahrungen und entsprechend den Angaben der Literatur haben wir weder aus der Ablaufsform der Konzentrierung noch aus den Ausscheidungsmengen Schlüsse bezügl. der Nierenfunktion gezogen, da keine typischen Veränderungen festgestellt werden konnten.

Bei 8 Fällen von Nichtnierenkranken

ergaben sich mit dem AT (10 VE) Konzentrationsmaxima zwischen 1034 und 1015. Ein Vergleich dieser Konzentrationsmaxima mit denjenigen der parallel ausgeführten Volhard-Versuche zeigte folgendes Bild:



Die Konzentrationsmaxima sind in 3 Fällen identisch (5, 6 und 7), in 5 Fällen divergent. Die Größe dieser Divergenz ist aus folgender Abbildung ersichtlich:



Von den 5 divergenten Fällen zeigen 2 ein höheres Konzentrationsmaximum im Durstversuch. Die im AT erreichten Konzentrationsmaxima zeigen eine Parallelität zu den im Durstversuch erreichten Werten.

Dem im Durstversuch gut konzentrierenden Falle entspricht eine bessere Konzentration auf Pitressin (Fall 4), dem im Durstversuch nur mäßig konzentrierenden Falle (Fall 8) eine schlechtere Konzentration im Pitressintest. Entsprechend dem früher für den AT angegebenen Grenzwert kommen beide Tests zum nämlichen Resultat bezügl. der Nierenfunktion: sowohl 1032 im Durstversuch wie 1025 im AT können als befriedigende Konzentration, andererseits sowohl

1025 im Durstversuch wie 1015 im AT als ungenügende Konzentration bewertet werden.

Auch die 3 Fälle mit höherem Konzentrationsmaximum im AT lassen eine Parallelität der Werte erkennen.

Bei näherer Betrachtung dieser Fälle, bei denen der AT ein höheres und befriedigendes Konzentrationsmaximum ergeben hatte, der Durstversuch hingegen nur ein ungenügendes Resultat, finden wir zumindest in 2 Fällen eine Erklärung:

Bei einem 50jährigen, an Hypertonie und Angina pectoris leidenden Manne (Fall 3) wurden in den ersten 4 Stunden des Volhard-Versuches nur 910 cc von 1500 cc Tee ausgeschieden, so daß die nachher unbefriedigende Konzentration im Durstversuch (1017) auf verzögerte Ausscheidung zurückzuführen ist. Hier zeigt sich ein gewisser Vorteil des AT, dessen Resultat (1030) wohl eher der effektiven Konzentrationsfähigkeit der Niere entsprechen dürfte.

Bei einem 47jährigen, wegen einer Beinfraktur in Behandlung stehenden Manne (Fall 2) wird uns das schlechtere Resultat des Durstversuches (1023) durch die Tatsache der Oedembildung im gebrochenen Bein erklärt. Auch hier ist festzustellen, daß die Oedemausschwemmung das Resultat des Durstversuches verfälschen kann, während sie beim AT (1031) eben keine Rolle spielt.

Ob auch im 1. Falle, bei einer 38jährigen Hypertonie-Patientin latente, nicht augenfällig gewesene Oedeme die Schuld tragen für das schlechtere Resultat im Durstversuch (1025 gegenüber 1034 im AT) ließ sich nicht mit Sicherheit nachweisen.

Bei diesen 8 Fällen von Nichtnierenkranken traten im Anschluß an die subc. Injektion von 10 VE Pitressin nur geringe Nebenerscheinungen auf: Hautblässe (während einer Dauer von 5—120 Minuten nach der Pitressin-Injektion) in 2 Fällen, Darmerscheinungen (Stuhl drang 30 Minuten nach der Injektion) und vorübergehende

Extrasystolie (ca. 15 Minuten nach der Injektion) in je einem Falle.

Bei einem Patienten mit essentieller Hypertonie und anginösen Herzbeschwerden blieb das vor dem Versuch normale EKG unverändert. Der Patient zeigte nach der Injektion von 10 VE Pitressin außer einer eben merkbaren Hautblässe keine Nebenerscheinungen. Die Einzelheiten der Kreislaufkontrolle sind aus der nachfolgenden Zusammenstellung ersichtlich:

	5' vor der Inj.	5' nach der Inj.	10' nach der Inj.	15' nach der Inj.
BD:	220/135	210/130	210/125	210/130 mm Hg.
Puls:	84	80	92	92
Atmung immer normal und ruhig, Atmungs- frequenz:	16	16	16	16

In keinem der 8 Fälle konnten wir eine wesentliche Blutdruckveränderung nachweisen. Nur bei einem Patienten trat ein Blutdruckabfall (von 105/65 auf 90/65 mm Hg) 20 Min. nach der Pitressininjektion auf. Der Patient zeigte aber kein subjektives Korrelat zu dieser Blutdruckschwankung. In der Hälfte der Fälle konnten wir einen leichten Pulsanstieg nach der Pitressininjektion feststellen (siehe oben).

Von den insgesamt

15 Fällen mit Nierenleiden oder klinisch feststellbarer Nierenschädigung,

bei welchen der AT ausgeführt wurde, geben wir im folgenden die Krankengeschichten von 10 Patienten gekürzt wieder, bei denen wir zum Vergleich den Volhard'schen Verdünnungs- und Konzentrationsversuch vorgenommen haben:

Fall 1: M. B., 44jährige Hausfrau.

1940 Tonsillektomie wegen häufiger Anginen und leichter Albuminurie. Seit 1943 Hypertension bekannt. 1949, 1950 und 1953 in klinischer Behandlung wegen Schwangerschaftsnephropathie mit Blutdruckwerten bis 250/150 mm Hg.

Befund: Guter A.Z. Blutdruck 190/110 mm Hg. Kreislauf kompensiert. Urin: Spur Eiweiß, Zucker negativ, im Sediment vereinzelte Leukozyten und Epithelien. Rest-N 30,4 mg%. Augenbefund: Amblyopie links, spastische Einziehungen einiger Arterienäste, sonst normaler Befund.

Nierenfunktionsprüfungen: im Volhard'schen Versuch Verdünnung bis 1000, Konzentration bis 1024. Im AT Konzentration bis 1021. Nebenerscheinungen beim AT: geringe Nausea und Hautblässe. Mäßiger Blutdruckanstieg nach 15' auf 200/120 mm Hg, nach 20' auf 210/130 mm Hg bei ziemlich gleichbleibender Pulsfrequenz (84—88).

Bei dieser 44jährigen Patientin mit Hypertension und aufgepfropfter Schwangerschaftsnephropathie erfolgte im Volhard'schen Wasserversuch eine maximale Konzentration von 1024, im AT eine maximale Konzentration von 1021. Das Resultat des AT entspricht also demjenigen des Durstversuches. Während der Dauer des AT traten nur leichte Nebenerscheinungen auf: nämlich geringe Nausea, Hautblässe und mäßiger Blutdruckanstieg.

Fall 2: B. J., 62jähriger Patient.

1950 erstmals Hypertension (260/160 mm Hg) festgestellt anlässlich einer Behandlung wegen beginnender Herzinsuffizienz.

Befund: Guter A. Z. Blutdruck 170/95 mm Hg. Hypertonieherz ohne Zeichen von Kreislauf-Dekompensation, Urin: Eiweiß opal, Zucker negativ. Im Sediment keine zellulären Bestandteile. Blutharnstoff 47 mg%.

Nierenfunktionsprüfungen: Im Volhard'schen Versuch Verdünnung bis 1002, Konzentration bis 1017. Im AT Konzentration bis 1017. Nebenerscheinungen beim AT: Hautblässe. Nach 20' Durchfall. Geringgradige Blutdruckschwankung: vor der Pitressininjektion 170/95 mm Hg, 10' nach der Injektion 180/105 mm Hg, 30' später 150/100 mm Hg, nach 1½ Std. 150/90 mm Hg.

Es handelt sich um einen 62jährigen Patienten mit Hypertension und geschädigter Nierenfunktion (Konzentration im Volhard'schen Versuch bis 1017), mit minimaler Albuminurie und normalem Sedimentbefund. Dem Volhard-Versuch entsprechend fiel auch der AT (Konzentration bis 1017) aus. Als unangenehme Nebenerscheinung beim AT trat 20' nach der Pitressininjektion Durchfall ein. Nach der Pitressininjektion erfolgte ein vorübergehender leichter Blutdruckanstieg und ein nachfolgender ebenso geringer Blutdruckabfall, ziemlich parallel der Zu- bzw. Abnahme der Hautblässe; jedoch ohne Störung des subjektiven Befindens.

Fall 3: B. E.-J., 53jähriger Gemeindebeamter.
Seit 2½ Monaten Hypertoniebeschwerden.
Befund: reduzierter A. Z., mit schlechtem Aussehen und blassem Teint. Blutdruck 260/160 mm Hg. Großes Hypertonieherz, mit ange-deutetem Galopprrhythmus. Kreislauf nicht dekompensiert. Myo-kardschaden im EKG. Urin: 0,9‰ Eiweiß, Zucker negativ, vereinzelte Leukozyten, Epithelien und frische Erythrozyten, ziemlich viele granulierte und vereinzelte hyaline Zylinder im Sediment. Blutharnstoff 80 mg%. Rest-N 42 mg%. Augenbefund: beiderseits starke fettige Einlagerung der Macula, schwere Retinitis albuminurica mit ausgedehnten Blutungen und weißen Herden.
Nierenfunktionsprüfungen: Im Volhard'schen Versuch Verdünnung bis 1004, Konzentration bis 1020. Im AT Konzentration bis 1012. Keine Nebenerscheinungen während des AT.

Bei diesem 53jährigen Patienten mit renal bedingter Hypertension (wahrscheinlich Nephrosclerose arteriolosclerotica) ergaben sowohl der Volhard'sche Konzentrationsversuch (1020) wie der AT (1012) nur ein ungenügendes Konzentrationsmaximum, beurteilten also beide Tests die Nierenfunktion gleich. Während des AT traten keine Nebenerscheinungen auf.

Fall 4: B. A., 47jähriger Autobuschauffeur.
Seit 1931 Hypertension. 1945 stenokardische Anfälle und Herzinfarkt, 1949 erneuter Herzinfarkt.
Befund: Guter A. Z., Fixierte Blutdruckwerte um 210/150 mm Hg. Kardial kompensiert. Rechtsseitiger Schenkelblock Typ Wilson im EKG. Urin: 0,7‰ Eiweiß, Zucker negativ, vereinzelte Leukozyten, einige granulierte und hyaline Zylinder im Sediment.

Rest-N 29 mg%. Augenbefund: beiderseits Papillenoedeme, zentrale Spritzerfigur; daneben weiße Herde und streifige Haemorrhagien. Arterien mit starken Kaliberschwankungen.

Nierenfunktionsprüfungen: Im Volhard'schen Versuch Verdünnung bis 1000, Konzentration bis 1021. Im AT Konzentration bis 1011. Nebenerscheinungen beim AT: Hautblässe und Stuhldrang; nach der Pitressininjektion Blutdruckabfall: 5' nach der Injektion von 210/145 mm Hg auf 190/140 mm Hg, 10' nach der Injektion auf 185/130, 20' nach der Injektion auf 175/120, 30' nach der Injektion wieder Anstieg auf 180/120 mm Hg.

Es handelt sich um einen 47jährigen Patienten mit fixierter Hypertension und zweimaligem Herzinfarkt. Sowohl der Volhard'sche Verdünnungs- und Konzentrationsversuch (1021) wie auch der AT (1011) ergaben ein reduziertes Konzentrationsvermögen. Während der Dauer des AT trat neben Hautblässe und Stuhldrang ein auffallender, länger dauernder Blutdruckabfall nach der Pitressininjektion auf.

Fall 5: L., 78jähriger Melker.

Seit 17 Jahren Prostatabeschwerden. 1949 Prostatectomie. 1951 erneut Urinretention mit schwerer Colicystitis inf. Ventilmechanismus am Blasenausgang.

Befund: Reduzierter A. Z. Blutdruck 125/75 mm Hg. Kompensiertes Mitralvitium. Urin: Spuren Eiweiß, Zucker negativ, massenhaft Leukozyten und Bakterien im Sediment, Blutharnstoff 20 mg%.

Nierenfunktionsprüfungen: Im Volhard'schen Versuch Verdünnung bis 1001, Konzentration bis 1017; im AT Konzentration bis 1019. Während des AT keine Nebenerscheinungen.

Es handelt sich um einen 78 Jahre alten Mann mit Harnretention und schwerer Cystitis nach Prostatectomie vor 2 Jahren. Sowohl der Volhard'sche Wasserversuch (1017) wie der AT (1019) ergeben übereinstimmend ein mangelhaftes Konzentrationsvermögen der Nieren. Während des AT traten keine Nebenerscheinungen auf.

Fall 6: Z. T., 67jähriger Jurist.

Prostatahypertrophie mit zunehmendem Restharn und Colicystitis.

Befund: Reduzierter A. Z. Blutdruck 125/80 mm Hg. Kardial kompensiert (im EKG Schenkelblock). Urin: Spuren Eiweiß, Zucker negativ, massenhaft Leukozyten und Bakterien im Sediment. Blutharnstoff 28 mg%.

Nierenfunktionsprüfungen: Im Volhard'schen Versuch Verdünnung bis 1004, bzw. bei Kontrolle bis 1006. Konzentration bis 1010, bzw. 1012. Im AT mit 20 VE Pitressin Konzentration bis 1006. Als Nebenerscheinungen traten während des AT Nausea, Erbrechen

($\frac{1}{4}$ Std. nach der Pitressininjektion) und anschließende Müdigkeit auf, wobei zu berücksichtigen ist, daß der AT mit 20 VE, also der doppelten Dosis ausgeführt wurde.

Bei einem 67 Jahre alten Patienten mit Prostatahypertrophie, Restharn, Cystitis und ascendierender Pyelonephritis ergaben sowohl die Volhard-Versuche (1010 bzw. 1012) wie der AT (1006) übereinstimmend eine starke Einschränkung der Urinkonzentration. Als Nebenerscheinungen traten bei diesem Patienten während des AT Nausea, Erbrechen und Müdigkeit auf. Die bei diesem Patienten in verstärktem Maße aufgetretenen Nebenerscheinungen dürften auf die Injektion der doppelten Dosis von 20 VE Pitressin zurückzuführen sein.

Fall 7: K. W., 47jähriger Techniker.

1 Jahr vorher recidivierende Anginen. Vor $1\frac{1}{2}$ Monaten nach erneuter Angina Nierenschmerzen. Albuminurie von 0,4‰, einige Leukozyten und Erythrozyten im Urinsediment. Hypertension von 150/100 mm Hg.

Befund: Guter A. Z. Blutdruck 130/80 mm Hg. Kreislauf kompensiert. Urin: weder Eiweiß noch Zucker, im Sediment keine zellulären Bestandteile. Blutharnstoff 23 mg%, Rest-N 30 mg%.

Nierenfunktionsprüfungen: im Volhard-Versuch Verdünnung bis 1002, Konzentration bis 1030. Im AT Konzentration bis 1027. Nebenerscheinungen während des AT: Hautblässe und folgende Blutdruck- und Pulsänderung:

	5' vor der Inj.	5' nach der Inj.	10' nach der Inj.	15' nach der Inj.
Blutdruck:	130/80	130/90	120/80	115/75 mm Hg.
Puls:	68	60	72	72

Bei einem 47 Jahre alten Patienten mit Herdnephritis nach Tonsillitis chronica ergab der Volhard-Versuch ein annähernd normales Konzentrationsmaximum (1030), der AT (1027) ein übereinstimmendes Resultat. Während des AT traten als Nebenerscheinungen Hautblässe, geringer Blutdruckabfall und mäßige Pulsbeschleunigung nach der Pitressininjektion auf.

Fall 8: St. A., 65jähriger Hilfsarbeiter.

Prostatahypertrophie mit Urinretention und Colicystitis.

Befund: ordentlicher A. Z. Blutdruck 170/90. Kreislauf kompensiert. Urin: Eiweiß 0,4‰, Zucker negativ, massenhaft Leukozyten und Bakterien im Sediment. Blutharnstoff 62 mg%, Beids. Hydro-nephrose 1. Grades.

Nierenfunktionsprüfungen: im Volhard'schen Wasserversuch Verdünnung bis 1003, Konzentration bis 1022. Im AT Konzentration bis 1021. Nebenerscheinungen während des AT: nur vorübergehend leichtes Aufstoßen.

Bei einem 65 Jahre alten Manne mit Prostatahypertrophie, Urinretention mit Cystitis, Hydronephrosen und leicht erhöhtem Blutharnstoff ergaben sowohl der Volhard-Versuch (1022) wie auch der AT (1021) eine unbefriedigende Urinkonzentration. Außer vorübergehendem leichten Aufstoßen traten während des AT keine Nebenerscheinungen auf.

Fall 9: B. M., 49jährige Frau.

Wegen peripheren Zirkulationsstörungen in internistischer Behandlung.

Befund: Guter A. Z. Blutdruck 140/80. Kardial kompensiert. Blutharnstoff 20 mg%. Urin: Spuren Eiweiß, Zucker negativ, im Sediment keine zellulären Bestandteile.

Nierenfunktionsprüfungen: Im Volhard'schen Wasserversuch Verdünnung bis 1000, Konzentration bis 1017. Im AT Konzentration bis 1017. Während des AT traten keine Nebenerscheinungen auf.

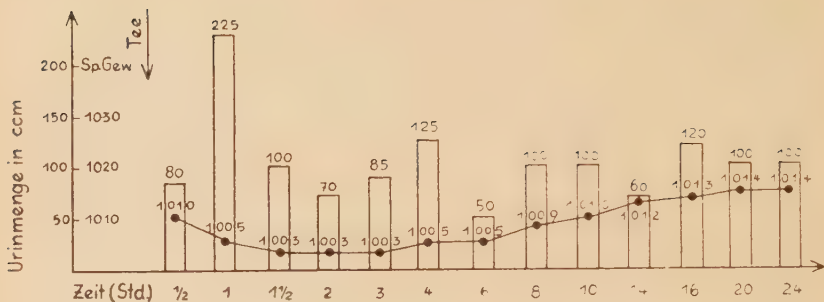
Bei einer 49 Jahre alten Patientin mit Kreislaufstörungen und auf Grund des Volhard'schen Verdünnungs- und Konzentrationsversuches festgestelltem Nierenschaden ergibt auch der AT nur ein unbefriedigendes Konzentrationsmaximum (1017). Während des AT traten keine Nebenerscheinungen auf.

Fall 10: R. H., 74jähriger Schlosser.

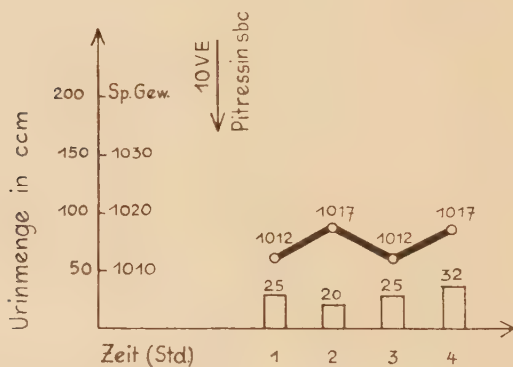
Seit 1½ Jahren Miktionsbeschwerden inf. Prostatahypertrophie mit zunehmender Urinretention und Colicystitis. Hospitalisation im praeuraemischen Zustand (mit einem Blutharnstoff von 150 mg% und leichter Herzdekompensation). Durch entsprechende Therapie seither zunehmende Besserung des Zustandes.

Befund: Schlechter A. Z. Allgemeine Arteriosklerose. Hypertension von 220/110 mm Hg. Myodegeneratio cordis compensata. Urin: Spuren Albumen, Zucker negativ. Im Sediment reichlich Leukozyten und Bakterien. Blutharnstoff mit 47 mg% an der oberen Grenze der Norm.

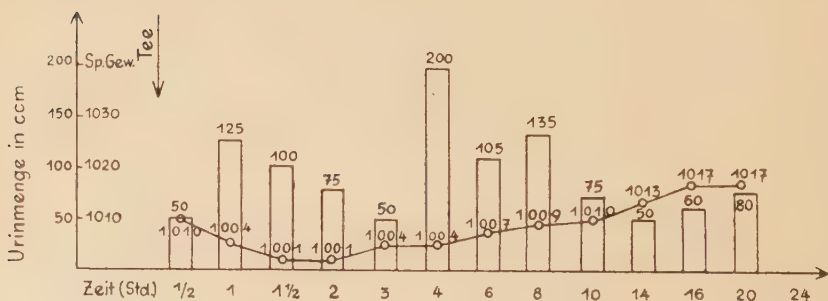
Die Nierenfunktionsprüfungen (abwechslungsweise Volhard'scher Wasserversuch und AT) fielen im Verlaufe der klinischen Besserung der Nierenverhältnisse (d. h. während der Operationsvorbereitung zur Prostatectomie) folgendermaßen aus:



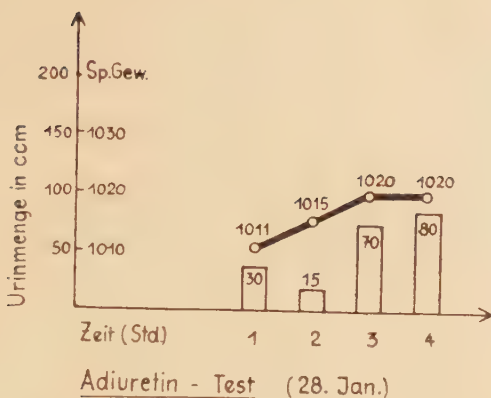
Volhard-Versuch (27 Dez.)



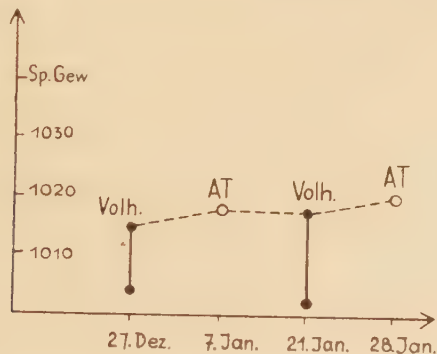
Adiuretin-Test (7 Jan.)



Volhard-Versuch (21 Jan.)



Bei einem 74 Jahre alten Manne mit Praeuraemie infolge Prostatahypertrophie, Harnretention und Cystitis konnten wir während der praeoperativen Vorbereitung feststellen, daß der sich erholenden Nierenfunktion bessere Konzentrationswerte sowohl beim Volhard-Versuch wie auch beim AT entsprachen, daß also beide Tests gleicherweise die Restitution der Nierenfunktion registrierten.



Bei beiden Adiuretin-Testen zeigten sich keine Nebenerscheinungen.

Zusammenfassend gibt folgende Tabelle die bei diesen 10 Patienten mit dem AT erreichten Konzentrationsmaxima an, verglichen mit den Resultaten des bei denselben Patienten ausgeführten Volhard'schen Verdünnungs- und Konzentrationsversuchs. In der Schlußkolonne sind die während des AT aufgetretenen Nebenerscheinungen angeführt:

Fall Nr.	AT	Volhard-Versuch:	Nebenerscheinungen:
1	1021	1000/1024	Geringe Nausea, Hautblässe, mäßiger Blutdruckanstieg.
2	1017	1002/1017	Hautblässe, Durchfall, geringgradige Blutdruckschwankung.
3	1012	1004/1020	—
4	1011	1000/1021	Hautblässe, StuhlDrang, auffallender, länger-dauernder Blutdruckabfall.
5	1019	1001/1017	—
6	1006 und 1006/1012	1004/1010	Nausea, Erbrechen, Müdigkeit.
7	1027	1002/1030	Hautblässe, geringer Blutdruckabfall, mäßige Pulsbeschleunigung.
8	1021	1003/1022	vorübergehendes leichtes Aufstoßen.
9	1017	1000/1017	—
10	1017	1003/1014	—
	1020	1001/1017	—

Bei diesen 10 Fällen mit Nierenleiden beurteilten beide Tests die Nierenfunktion gleich. Bei 9 Fällen zeigten sowohl der AT wie der Volhard-Versuch eine Einschränkung des Konzentrationsvermögens. Und im Falle 7, bei einem 47 Jahre alten Patienten mit durchgemachter Herdnephritis, konnten beide Tests keine Nierenfunktionsstörung mehr nachweisen.

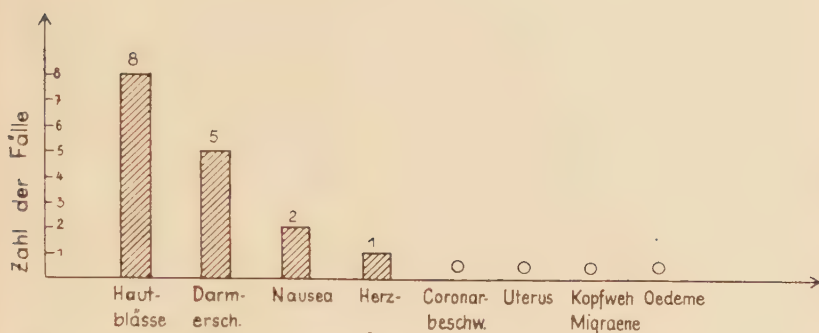
Folgende

Nebenerscheinungen

waren beim AT auf Grund der Literatur und der pharmakologischen Wirkungsweise des Pituitrins zu erwarten:

Nausea, Anregung von Magen-, Darm- und Uterusmuskulatur, Hautblässe, Coronarbeschwerden, Blutdruck- und Pulsanstieg, Atmungsveränderungen, Kopfweh, Migräneanfälle und Auftreten von Oedemen. Die Provokation einer latenten Epilepsie war hingegen bei unserer niedrigen Dosierung nicht zu befürchten.

Bei unsern 25 Fällen konnten wir jedoch nur folgende harmlose Nebenerscheinungen beobachten:



Wir sahen Hautblässe in 8 Fällen, meist im Verlaufe der ersten 20 Minuten. Dabei empfanden die Patienten keine Beeinträchtigung ihres subjektiven Befindens.

Magendarmerscheinungen beobachteten wir in 5 Fällen, nämlich StuhlDrang nach 15 - 20 Minuten in 2 Fällen, Durchfall nach 20 Minuten in einem Falle, Erbrechen nach 15 Minuten (nach 20 VE Pitressin!) und leichtes vorübergehendes Aufstoßen in je einem Falle. Nausea trat bei 2 Fällen ein, Herzklopfen (bzw. vorübergehende Extrasystolie) in einem Falle.

Die während des AT durchgeführten Blutdruckbestimmungen ergaben nur unbedeutende Schwankungen:

einen mäßigen Blutdruckanstieg in einem Falle,

einen geringen Blutdruckabfall in 4 Fällen

und einen kleinen Blutdruckanstieg mit anschließendem Blutdruckabfall in einem Falle.

Es ließ sich beim AT also keine konstante Blutdruckveränderung konstatieren.

Die Pulskontrollen ergaben in einigen Fällen nach der Injektion einen vorübergehenden geringen Anstieg der Frequenz, sonst aber gleichbleibende Werte. Frequenzänderungen in der Atmung konnten nur bei 2 Fällen von Nausea beobachtet werden. In keinem Falle war irgend ein psychisches Korrelat zu den minimalen Blutdruck-, Puls- und Atmungsschwankungen vorhanden.

Coronarbeschwerden, EKG-Veränderungen, Auslösung von Kopfschmerzen, Auftreten von Oedemen konnten nie beobachtet werden, ebensowenig bei den weiblichen Patienten Störungen von Seite des Uterus.

Diskussion der Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Bei gesunden Versuchspersonen erfolgt nach subc. Injektion von 10 VE Pitressin eine ungefähr 4 Stunden andauernde Urinkonzentrierung mit maximalem spez. Gewicht von 1022—1029, wobei weder der Ablauf der Konzentrationskurven noch die einzelnen Urinportionen ein charakteristisches Verhalten erkennen lassen (Schneeberg, eigene Beobachtungen). Die Erhöhung der Pitressindosis auf 20 VE führt zu keiner weiteren Steigerung der konzentrierenden Wirkung, hat hingegen das Auftreten unangenehmer Nebenerscheinungen (Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen) zur Folge. Die praktische Durchführung des AT beschränkt sich deshalb auf die Bestimmung des spez. Gewichts von 4 einstündigen Urinportionen nach subc. Injektion von 10 VE Pitressin.

Für die Beurteilung der Nierenfunktion ist das erreichte Konzentrationsmaximum entscheidend. Schneeberg nimmt auf Grund seiner Beobachtungen an 101 nierengesunden Versuchspersonen den Grenzwert von 1022 an. Bei Erreichung bzw. Überschreitung eines spez. Gewichtes von 1022 kann demnach auf ein normales Konzentrationsvermögen der Nieren geschlossen werden.

Zur Prüfung des diagnostischen Wertes des AT führten wir bei 8 Nierengesunden und 10 Nierenkranken Paralleluntersuchungen mit dem Volhard'schen Konzentrationsversuch durch. Die mit den beiden Prüfungsmethoden erzielten Resultate waren teils identisch, teils parallelgehend. Bei Berücksichtigung des etwas niedrigeren Grenzwertes für den AT (1022) gegenüber demjenigen des Volhard'schen Konzentrationsversuches (1026—1028) entsprechen sich die Resultate in 15 von 18 Fällen. Bei 2 Versuchspersonen ergab der AT ein höheres Konzentrationsmaximum als der Durstversuch. Das Resultat des Durstversuches wurde beim einen dieser Patienten durch verzögerte Ausscheidung, beim andern durch die Ausschwemmung von Oedemen verfälscht, durch Fehlerquellen also, die den AT nicht beeinflussen.

Im allgemeinen ergab der AT niedrigere Konzentrationsmaxima als der Volhard'sche Durstversuch entsprechend dem niedrigeren Grenzwert für die normale Nierenkonzentrationsfähigkeit. Gelegentlich kann aber auch der AT eine höhere Urinkonzentration ergeben, so bei unserm Falle 5, einem 78jährigen Manne. Man kann sich vorstellen, daß in diesem Falle der Durstversuch infolge des hohen Alters des Patienten keine optimale Adiuretinausschüttung und damit auch keine maximale Urinkonzentrierung mehr bewirkt hat.

Bei einem Falle wurde durch abwechselungsweise Vornahme des Volhard'schen Wasserversuchs und des AT während klinischer Besserung festgestellt, daß der sich erholenden Nierenfunktion bessere Konzentrationswerte sowohl beim Volhard-Versuch wie auch beim AT entsprachen, daß also beide Tests gleicherweise die Restitution der Nierenfunktion registrierten.

Bei einer Dosis von 10 VE Pitressin sind keine praktisch ins Gewicht fallenden Nebenerscheinungen zu gewärtigen. Wir beobachteten Hautblässe (7 Fälle), Magendarmstörungen (4 Fälle), Nausea und Herzklopfen mit Extrasystolen (je 1 Fall). Diese Nebenerscheinungen traten gleicherweise bei Nierengesunden wie bei Nierenkranken auf. Besondere Beachtung wurde dem Verhalten des Blutdrucks nach Pitressininjektion geschenkt. Entgegen unsern Erwartungen beobachteten wir nur ausnahmsweise (2 Fälle) einen leichten Blutdruckanstieg, in nur 6 Fällen überhaupt eine Blutdruckschwankung. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu den Veröffentlichungen Schneebergs, der nach der Pitressininjektion regelmäßig einen vorübergehenden Blutdruckanstieg mit nachfolgendem Absinken des Blutdrucks unter den Ausgangswert sah. Unsere Beobachtungen scheinen van Dyke's Auffassung zu bestätigen, wonach der Blutdruckeffekt des Pituitrins physiologischerweise gar nicht vorkommt, sondern nur durch unphysiologisch hohe Hormondosen ausgelöst wird.

Puls und Atmung blieben bei allen unsern Fällen ziemlich konstant. Cardiovasculäre Änderungen konnten nach der Pitressininjektion eben so wenig beobachtet werden wie Auslösung von Kopfschmerzen oder Auftreten von Oedemen. Bei einem Patienten mit Hypertension und anginösen Herzbeschwerden blieb das vor dem AT normale EKG unverändert. Doch ist es auf Grund der im Tierversuch nachgewiesenen Coronargefäßkontraktion nach Vasopressininjektion ratsam, bei Coronarerkrankungen keinen AT vorzunehmen.

Als Kontraindikation wird in der Literatur neben den Coronarerkrankungen auch die seltene Überempfindlichkeit gegen Hypophysenhinterlappen-Extrakte (Mc Mann, Werner) angegeben. Wir haben bei unsern Versuchen nie eine solche gesehen.

Auch die Epilepsie zählt zu den Kontraindikationen des AT. In diesem Zusammenhang verweist Schneeberg in seiner Arbeit auf einen von Müller-Suur publizierten Todesfall nach einer Epilepsie-Provokation durch den Tonephin-Wasserstoß-Versuch. Dieser Epilepsie-Test ist u. E. aber wegen der notwendigen mehrtägigen alkalisierenden Vorbereitung und der Höhe der nachher injizierten Vasopressindosis gar nicht mit dem AT zu vergleichen.

Sicher gehört auch die Gravidität zu den Kontraindikationen, obwohl wir bei unsern weiblichen Patienten während des AT nie eine Pitressinwirkung auf den Uterus gesehen haben.

Die weitgehende Übereinstimmung der Resultate des AT mit denjenigen des Volhard'schen Konzentrationsversuches und die vollständige Ungefährlichkeit des AT in der angegebenen Dosierung erweisen die klinische Eignung des AT als Nierenfunktionsprüfung.

Der AT bietet gegenüber dem Volhard'schen Verdünnungs- und Konzentrationsversuch etliche Vorteile: Während die Durchführung des Volhard-Versuches im allgemeinen eine Hospitalisierung des Patienten benötigt, kann der AT infolge seiner einfacheren Durchführung und kürzeren Dauer sehr gut auch in der Sprechstunde angewandt werden. Der AT wird nicht wie der Volhard-Versuch verfälscht, wenn der durstende Patient während des Versuches trinkt, wenn er Oedeme ausschwemmt oder aus extrarenalen Gründen verzögert ausscheidet. Die Anwendung des AT ist ohne weiteres möglich bei Patienten mit Fieber, starken Schweißen oder Durchfällen oder bei gewissen chirurgischen Patienten, bei denen allen ein Flüssigkeitsentzug unerwünscht ist. Da das beim AT parenteral verabreichte Adiuretin direkt am konzentrierenden Organ, an den Nierentubuli, angreift, erübrigt sich jegliche Flüssigkeits- oder Nahrungseinschränkung (die beim Durstversuch eine Steigerung der Wasserrückresorption über den Weg der Adiuretinausschüttung im Hypophysenhinterlappen auslöst.).

Von großer Bedeutung kann der AT als entscheidende Ergänzungsuntersuchung sein in all den Fällen, in denen der Volhard'sche Konzentrationsversuch unklar ausfällt (also zum Beispiel ein Konzentrationsmaximum von 1025 ergibt).

Zusammenfassung

Nach den heutigen Kenntnissen über die physiologischen Wirkungen des Adiuretins steuert dieses Hormon die fakultativen 12—15% der Wasserrückresorption in den distalen Tubuli der Niere. Auf diesen Wirkungsmechanismus begründet sich die Möglichkeit, das Adiuretin als Nierenfunktionstest zu benützen.

Bei gesunden Versuchspersonen erfolgt nach subcutaner Injektion von 10 VE Pitressin eine Urinkonzentration von 4 Stunden Dauer bis zu einem maximalen spez. Gewicht von mindestens 1022. Diese Zahl kann als Grenzwert eines normalen Versuchsergebnisses betrachtet werden.

Die an insgesamt 8 Nierengesunden und 15 Nierenkranken durchgeführten Untersuchungen ergaben eine weitgehende Parallelität der AT mit dem Volhard'schen Konzentrationsversuch, wobei im allgemeinen der AT etwas niedrigere Konzentrationsmaxima zeigte.

Ins Gewicht fallende unangenehme Nebenwirkungen sind bei der Dosierung von 10 VE nicht zu erwarten. Sie beschränken sich nach den eigenen Erfahrungen auf das Auftreten einer vorübergehenden Hautblässe, gelegentlicher leichter Magendarmerscheinungen und geringgradiger Schwankungen von Pulsfrequenz und Blutdruck.

Als Kontraindikation für den AT gelten Überempfindlichkeit gegen Hypophysenhinterlappenextrakte, Coronarerkrankungen, Epilepsie und Schwangerschaft.

Bei einem dem Volhard'schen Konzentrationsversuch annähernd entsprechenden diagnostischen Wert beansprucht der AT den Vorteil einfacherer Durchführung und erheblich kürzerer Dauer, was seine Anwendung in der Sprechstunden-Praxis erlaubt. Er bietet ferner die Möglichkeit, auch bei Oedempatienten die Konzentrationsfähigkeit der Nieren zu prüfen sowie bei Patienten mit Fieber, Schweißen, Durchfällen und bei gewissen chirurgischen Patienten, bei denen ein Flüssigkeitsentzug unerwünscht ist. Der AT kann als entscheidende Ergänzungsuntersuchung herangezogen werden in Fällen, in denen der Volhard'sche Wasserversuch unklar ausfällt.

NACHWORT

Herrn P. D. Dr. med. H. W. Hotz danke ich auch an dieser Stelle für die Überlassung des Themas, vieler klinischer Angaben und für seine stets wertvolle Anregung und Kritik bei dieser Arbeit.

Curriculum vitae

Geboren am 11. 11. 1920 in Luzern. Besuch von Primarschule und Gymnasium in Luzern mit Abschluß 1940 (Maturität Typ A). Vorklinische Semester an der Universität Basel mit naturwissenschaftlichem Examen 1942 und anatomisch-physiologischem Examen 1944. In der Zwischenzeit Aktivdienst-Perioden. Klinische Semester an den Universitäten Basel und Zürich mit eidgenössischem Staatsexamen 1947 in Basel.

Tätigkeit als Assistenzarzt am Krankenhaus Thusis (1948), am Pathologisch-bakteriologischen Institut des Kantonsspitals Luzern (1949), an der Chirurgischen Klinik des Kantonsspitals Luzern (1950—1952) und an der Kantonalen Frauenklinik Luzern (seit 1952).

L I T E R A T U R - N A C H W E I S

- Abel, Rouiller u. Geiling: J. Pharmacol. 22, 289 (1923)
 Addis: Arch. of Int. Medic. 30, 378 (1922)
 Addis, Barnett und Shevky: Amer. J. Physiol. 46, 52 (1918)
 Addis u. Drury: J. of biol. Chem. 55, 629 (1923)
 Addis u. Foster: Arch. of Int. Medic. 30, 555 (1922)
 Addis u. Shevky: Arch. of Int. Medic. 30, 559 (1922)
 Albarran: Exploration des fonctions rénales. Paris 1905.
 Aldrich: siehe Kamm, Aldrich, Grote, Rowe u. Bugbee
 Alving: siehe Van Slyke, Rhoads, Hiller u. Alving
 Ames, Moore u. Van Dyke: Endocrinology 46, 215 (1950) zitiert aus Progreß
 in Clinical Endocrinology, ed. by Soskin; Grune & Stratton New York
 (1950) 545.
 Anselmino: Schw. Med. Wschr. Nr. 52/1950
 Anselmino u. Hoffmann: Arch. Gynaek. 147/1931
 Barcroft, Straling, Verney, Janssen u. Rein: zitiert aus Rein, Einführung in
 die Physiologie des Menschen, Springer, Berlin, 1941.
 Barcroft, Starling, Verney, Janssen u. Rein: zitiert aus Rein, Einführung in
 Bargmann u. Mitarbeiter: zitiert aus Kretzschmar „Leber und Wasserhaus-
 halt“, Materia Medica Nordmark, Hamburg, 1954
 Barnett: siehe Addis, Barnett u. Shevky
 Bell: Brit. Med. J. 1909, II, 1609
 Benbow: siehe Ingram, Ladd u. Benbow
 De Bodo: J. Pharmacol. & Exper. Therap. 82, 74 (1944)
 De Bodo u. Prescott: J. Pharmacol. & Exper. Therap. 85, 222 (1945)
 De Bodo u. Slater: Progreß in Clinical Endocrinology, ed. by Soskin; Grune &
 Stratton New York, 1950, 547
 De Bodo u. Sweet: J. Pharmacol 63, 3 (1939)
 Boylston u. Ivy: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 38, 644 (1938)
 Bright: Die Erkrankungen der Niere, Leipzig, 1823
 Brunn: Mediz. Klinik, Nr. 29. Bd. 17 (1921) 871
 Brunn: Zbl. f. Inn. Mediz. Nr. 39/1920
 Bugbee: siehe Kamm, Aldrich, Grote, Rowe u. Bugbee
 Burn: zitiert aus Ciba, Zeittafeln zur Entwicklung der Hormonforschung
 Cadden: siehe Schaffer, Cadden u. Stander
 Carrier: Amer. J. of Physiol. 61, 528 (1922)
 Chasis: siehe Smith, Goldring u. Chasis
 Chesly: Amer. J. Physiol. 127, 731 (1939)
 Chow: siehe Van Dyke, Chow, Greep u. Rothen
 Clarke: siehe Ralli, Robson, Clarke u. Hoagland
 Cohen: siehe Hare, Hare, Cohen u. Williams
 Cushny: The secretion of urine, London, 1926

- Dale*: zitiert aus Ciba, Zeittafeln zur Entwicklung der Hormonforschung, Basel
- Donath*: siehe Saxl u. Donath
- Drill u. Frame*: Fed. Proc. 7, 215 (1948)
- Drill*: siehe Hall, Frame u. Drill
- Drury*: siehe Addis u. Drury
- Dumm*: siehe Ralli, Raisz, Leslie, Dumm und Laken
- Ellinger*: Die Absonderung des Harns und Theorien der Harnbereitung in Handb. d. norm. u. path. Physiol., Bd. 4, Berlin 1930
- Ellinger u. Hirt*: Arch. exper. Path. 145, 193 (1929)
Arch. exper. Path. 150, 285, (1930)
- Engelhardt*: siehe Sodeman u. Engelhardt
- Fahr*: Path. Anat. d. „Morb. Brightii“, Handb. d. spez. path. Anat., Henke-Lubarsch, Bd. 6, Springer, Berlin, 1925
- Fanconi*: Mschr. Kinderh. 78, 1 (1939)
- Farini*: zitiert in Wien. klin. Wschr. 26, 1867 (1913)
zitiert aus Ciba, Zeittafeln zur Entwicklung der Hormonforschung, Basel
- Fee*: J. Physiol. 68, 39 (1929)
- Fee u. Hemingway*: J. of Physiol. 65, 100 (1928)
- Findley*: siehe White u. Findley
- Fischer*: siehe Shannon u. Fischer
- Fishberg*: Hypertension and Nephritis, ed. 4, Lea & Febiger, Philadelphia, 1939, p. 74
- Forizs*: aus Therapeutic Notes, Parke Davis, Nr. 9 (1952)
- Foster*: siehe Addis und Foster
- Frame*: siehe Drill u. Frame
- Frame*: siehe Hall, Frame u. Drill
- Frank*: zitiert aus Ciba, Zeittafeln zur Entwicklung der Hormonforschung, Basel.
- Frey*: Arch. für exper. Path. 110, 329 (1926)
- Frölich u. Zak*: Wien. klin. Wschr. 18, 493 (1926)
- Geiling*: siehe Abel, Rouiller u. Geiling
- Geiling*: siehe Grollmann und Geiling
- Gibbs*: zitiert aus Ciba, Zeittafeln zur Entwicklung der Hormonforschung, Basel.
- Gilman u. Goodman*: Science 84, 24 (1936)
- Gilman u. Goodman*: J. Physiol. 90, 113 (1937)
- Glendy*: siehe Graybiel u. Glendy
- Goldring*: siehe Smith, Goldring u. Chasis
- Goodman*: siehe Gilman u. Goodman
- Graybiel u. Glendy*: Am. Heart J. 21, 481 (1941)
- Greep*: siehe Van Dyke, Chow, Greep u. Rothen
- Greving*: Klin. Wschr. 7, 734 (1928)
- Gröhdahl*: siehe Hansen u. Gröhdahl
- Grollman u. Geiling*: J. Pharm. & Exper. Therap. 46, 447 (1932)
- Grote*: siehe Kamm, Aldrich, Grote, Rowe u. Bugbee
- Hall, Frame u. Drill*: Endocrinology 44, 76 (1949)

- Ham u. Landis*: J. Clin. Investigation 21, 455 (1942)
- Hamilton*: zitiert aus Ciba, Zeittafeln zur Entwicklung der Hormonforschung, Basel.
- Hamperl u. Ribbert*: Lehrbuch der allg. Pathol. u. d. pathol. Anatomie
- Hansen u. Gröhdahl*: zitiert aus Volhard, die doppels. haematog. Nieren-
erkr. im Handb. d. Inn. Med., II. Aufl. 6. Bd., 1931, Berlin
- Hare, Hickey u. Hare R. S.*: Am. J. Physiol. 134, 240 (1941)
- Hare R. S., Hare, K., Cohen u. Williams*: Am. J. Physiol. 163, 720 (1950)
- Heidenhain*: Hermann's Handb. d. Physiol. Bd. 5 (1883)
- Heinbecker u. White*: Am. J. Physiol. 133, 583 (1941)
- Heller u. Smith*: J. Physiol. 76, 1 (1932)
- Hemingway*: siehe Fee u. Hemingway
- Hickey*: siehe Hare, Hickey u. Hare
- Hild*: zitiert aus Kretzschmar „Leber und Wasserhaushalt“, Materia Medica
Nordmark, Hamburg 1954
- Hiller*: siehe Van Slyke, Rhoads, Hiller u. Alving
- Hines, Leese u. Jacobs*: Amer. J. of Physiol. 83, 269 (1927)
- Hirt*: siehe Ellinger u. Hirt
- Hoagland*: siehe Ralli, Robson, Clarke u. Hoagland
- Hoffmann*: siehe Anselmino u. Hoffmann
- Howell*: zitiert aus Ciba, Zeittafeln zur Entwicklung der Hormonforschung,
Basel.
- Hudson*: siehe Walker u. Hudson
- Jacobs*: siehe Hines, Leese u. Jacobs
- Janssen*: siehe Barcroft, Starling, Verney, Janssen u. Rein
- Janssen u. Rein*: Arch. für exper. Path. 128, Verhandl. 107 (1928)
- Ingram, Ladd u. Benbow*: Am. J. Physiol. 127, 544 (1939)
- Ivy*: siehe Boylston u. Ivy
- Kamm, Aldrich, Grote, Rowe u. Bugbee*: J. of amer. chem. Soc. 50, 573 (1928)
- Kaufmann*: Lehrbuch d. Spez. Path. Anat. Berlin (1938) S. 1720 ff.
- Keller*: Der elektr. Faktor der Nierenarbeit, Kittl. Mährisch-Ostrau 1933
- Klisiecki, Pickford, Rothschild u. Verney*: Proc. Roy. Soc. Ser. B 112, 496 (1933)
- Koella*: Helv. Physiol. Acta 7, 498 (1949)
Schw. M. Wschr. 81, 785 u. 819 (1951)
- Korany*: zitiert aus Volhard: die doppels. haematog. Nierenerkr. im Handb.
d. Inn. Med. II. Aufl., 6. Bd. 1931, Berlin
- v. Koranyj*: zitiert aus Hedinger u. Schlayer, Deutsches Arch. f. Klin. Mediz.
114/1914
- Kosugi*: Beitr. path. Anat. 77, 1 (1927)
- Krogh*: Anatomie u. Physiologie der Kapillaren, II. Aufl. Springer Berlin, 1929
- Krogh u. Rehberg*: C. r. Soc. Biol. Paris, 87, 461 (1922)
- Ladd*: siehe Ingram, Ladd u. Benbow
- Laidlaw*: siehe Dale u. Laidlaw
- Laken*: siehe Ralli Raisz, Leslie, Dumm u. Laken
- Lamson*: J. Pharmacol. 19, 267 (1922)
- Landis*: siehe Ham u. Landis
- Larson*: J. Pharmacol. 67, 175 (1939)

- Lashmet u. Newburgh*: J. of the Am Med. Assoc. 100, 1328 (1933)
- Lauson*: Amer. J. Med. 11, 135 (1951)
- Leese*: siehe Hines, Leese u. Jacobs
- Leschke*: Histochem. Untersuchungen über die Funktion der Niere und der Leber. Kongr. Inn. Med. 1914
- Leschke*: Biochem. Z. 96, 50 (1919)
- Leslie*: siehe Ralli u. Leslie
- Levine*: siehe Soskin u. Levine
- Likoff*: siehe Schneeberg, Likoff u. Rubin
- Lindemann*: Erg. d. Physiol. 1914, 618
- Ludwig*: Physiologie des Menschen, Bd. 2, 1867
- Lund*: J. exper. Zool. 51, 291 (1928)
- Mach*: Les troubles du métabolisme du sel et de l'eau, Genève, 1946
- Maintzer*: Wien. Arch. Inn. Med. 29, 53 (1936)
- Mayrs*: J. of Physiol. 56, 58 (1922)
- Mc Intosh*: siehe van Slyke, Møller u. Mc Intosh
- Mc Mann*: J. of the Am. Med. Assoc. 113, 1488 (1939)
- Melville*: J. Physiol. 87, 129 (1936)
- Moffat*: Am. J. Sc. 186, 854 (1933)
- v. Möllendorff*: Anatomie der Nierensysteme Handbuch der normalen und pathol. Physiologie, Bd. 4
- v. Möllendorff*: Handbuch der Mikr.-Anat. d. Menschen, Bd. VII/1 (1930)
- Møller*: Pharmakologie, Benno Schwabe, Basel (1947) S. 426
- Møller*: siehe Van Slyke, Møller u. Mc Intosh
- Moore*: siehe Ames, Moore u. Van Dyke
- Motzfeldt*: Norsk. Mag. Laegevidensk. 1925, 1305
- Motzfeldt*: J. exper. Med. 25, 153 (1917)
- Müller-Suur*: Psychiatr.-neurol. Wschr. 44, 137 (1942)
- Nelson*: siehe Paine u. Nelson
- Nelson u. Woods*: J. Pharmacol. 50, 241 (1934)
- Newburgh*: siehe Lashmet u. Newburgh
- O'Connor*: Quart. J. Exptl. Physiol. 36, 21 (1950)
- Oliver*: J. of exper. Med. (1921)
- Arch. Int. Med. 34, 258 (1924)
- Oliver u. Schäfer*: zitiert aus Ciba, Zeittafeln zur Entwicklung der Hormonforschung, Basel.
- Page*: siehe Taylor, Peirce u. Page
- Paine u. Nelson*: zitiert aus Ciba, Zeittafeln zur Entwicklung der Hormonforschung, Basel.
- Peirce*: siehe Taylor, Peirce und Page
- Pickering*: J. Physiol. 48, 314 (1940)
- Pickford*: Physiol. Rev. 25, 573 (1945)
- Pickford*: siehe Klisiecki, Pickford, Rothschild u. Verney
- Plant*: siehe Richards u. Plant
- Poulsson*: Arch. für exper. Path. 120, 120 (1927)
- Poulsson*: Zeitschrift f. d. ges. exper. Mediz. 71, 577 (1930)
- Poulsson*: Zeitschrift f. d. ges. exper. Mediz. 72, 232 (1930)

Prescott: siehe De Bodo u. Prescott
Pütter: Die Dreidrüsentheorie der Harnbereitung, Springer, Berlin, 1926
Raisz: siehe Ralli, Raisz, Leslie, Dumm und Laken
Ralli u. Leslie: Progress in Clinical Endocrinology, ed. by Soskin, Grune & Stratton New York, 1950, 547
Ralli, Robson, Clarke u. Hoagland: J. Clin. Investigation 24, 316 (1945)
Ralli, Raisz, Leslie, Dumm u. Laken: Am. J. Physiol. 163, 141—147 (1950)
Ranges: siehe Smith u. Ranges
Rehberg: siehe Krogh u. Rehberg
Rehberg: Biochemic. J. 20, 447 (1926)
Rein: Einf. in die Physiol. d. Menschen, Springer, Berlin (1941)
Rein: siehe Barcroft, Starling, Verney, Janssen u. Rein
Rein: siehe Janssen u. Rein
Rhoads: siehe Van Slyke, Rhoads, Hiller u. Alving
Ribbert: siehe Hamperl u. Ribbert
Richards u. Plant: Amer. J. Physiol. 59, 191 (1922)
Richards u. Wearn: Amer. J. Physiol. 71, 209 (1924)
Robson: siehe Ralli, Robson, Clarke u. Hoagland
Rosenfeld: Bull. Hopkins Hosp. 66, 398 (1940)
Rössler: Arch. exper. Path. 153, 1 (1930)
Rothen: siehe Van Dyke, Chow, Greep u. Rothen
Rothschild: siehe Klisiecki, Pickford, Rothschild u. Verney
Rouiller: siehe Abel, Rouiller u. Geiling
Rowe: siehe Kamm, Aldrich, Grote, Rowe u. Bugbee
Rubin: siehe Schneeberg, Likoff u. Rubin
Sacks: Heart 11, 353 (1924)
Saxl u. Donath: Klin. Wschr. 51866 (1925)
Schäfer: siehe Oliver und Schäfer
Schaffer, Cadden u. Stander: Endocrinology 28, 701 (1941)
Schindl: Das ADP bei hydrop. Zuständen, Inaugural-Diss. Zürich 1952
Schmitt: siehe White u. Schmitt
Schneeberg: Arch. of Int. Medic. 80, Nr. 2 (1947)
Schneeberg, Likoff u. Rubin: J. Lab. & Clin. Med. 28, 757 (1943)
Sealock u. Du Vigneaud: zitiert aus Ciba, Zeittafeln zur Entwicklung der Hormonforschung, Basel.
Shannon: Amer. J. Physiol. 102, 534 (1932)
Shannon u. Fischer: Amer. J. Physiol. 122, 765 (1938)
Shannon u. Smith: J. clin. Invest. 14, 393 (1935)
Shevsky: siehe Addis, Barnett u. Shevsky
Shevsky: siehe Addis u. Shevsky
Slater: siehe De Bodo u. Slater
Smith: siehe Heller u. Smith
Smith: The excretion of water, Bull. New York Acad. Med. 23, 177 (1947)
Smith: The Physiology of the Kidney, London, 1937
Smith, Goldring u. Chasis: J. clin. Invest. 17, 363 (1938)
Smith u. Ranges: Amer. J. Physiol. 123, 720 (1938)
Smith: siehe Shannon u. Smith

- Sodeman u. Engelhardt: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 46, 688 (1941)
 Am. J. Med. Sc. 203, 812 (1942)
- Soskin u. Levine: Progress in Clinical Endocrinology, ed. by Soskin; Grune & Stratton New York (1950), 1
- Spühler: Zur Physio-Pathologie der Niere, Hans Huber, Bern, 1946
- Sweet: siehe De Bodo u. Sweet
- Stander: siehe Schaffer, Cadden u. Stander
- Stangl: Wiener klin. Wschr. Nr. 26, S. 367 (1952)
- Starling u. Verney: Proc. Roy. Soc. Ser. B 97, 321 (1925)
- Starling: siehe Barcroft, Starling, Verney, Janssen u. Rein
- Stehle: Erg. Vitamin- u. Hormon-Forsch. 1, 114 (1938)
- Stehle: Amer. J. Physiol. 79, 289 (1927)
- Straub: siehe Barcroft u. Straub
- Strübel: Anat. Anz. 54 (1921)
- Suzuki: Zur Morphologie der Nierensekretion, Jena, 1912
- Taylor, Peirce u. Page: Am. J. Med. Sc. 209, 235 (1945)
- Theobald u. White: J. Physiol. 78, 18 (1933)
- Trendelenburg: zitiert aus Ciba, Zeittafeln zur Entwicklung der Hormonforschung, Basel.
- Trendelenburg: Erg. der Physiol. 25, 63 (1926)
- Van Dyke: Progress in Clinical Endocrinology, ed by Soskin, Grune & Stratton New York, 1950, 543
- Van Dyke: siehe Ames Moore u. Van Dyke
- Van Dyke, Chow, Greep u. Rothen: J. Pharmacol. & Exper. Ther. 74, 190 (1942)
- Van Slyke, Rodes, Hiller u. Alving: Amer. J. Physiol. 110, 387 (1934)
- Verney: Lancet 251 (II), 739 u. 781 ff. (1946)
- Proc. Roy. Soc. Ser. B 135, 25 (1947)
- Brit. Med. J. 2, 119, 1948
- Verney: siehe Barcroft, Starling, Verney, Janssen u. Rein
- Verney: zitiert aus Ralli und Leslie, Progress in Clinical Endocrinology, ed. by Soskin; Grune & Stratton New York, 1950, 557
- Verney: siehe Klisiecki, Pickford, Rothschild u. Verney
- Verney: siehe Starling u. Verney
- Du Vigneaud: zitiert nach Van Dyke, Progress in Clinical Endocrinology, ed. by Soskin; Grune & Stratton New York, 1950, 544
- Du Vigneaud: siehe Sealock u. Du Vigneaud
- Du Vigneaud u. Mitarbeiter: zitiert aus Kretzschmar „Leber und Wasserhaushalt, Materia Medica Nordmark, Hamburg 1954
- Volhard: Die doppels. haematog. Nierenerkr., im Handb. d. Inn. Med. Bd. 6, Springer, Berlin, 1931
- Von den Velden: Berl. klin. Wschr. 50 (1913) 2083
- Walker u. Hudson: Amer. J. Physiol. 118, 153 (1937)
- Wall: Arch. Int. Med. 71, 454 (1943)
- Wearn: siehe Richards u. Wearn
- Werner, Endocrinology: Clinical Application and Treatment, ed. by Lea & Febiger, Philadelphia, 1942, p. 75
- White: siehe Heinbecker u. White

White: siehe Theobald u. White

White u. Findley: Amer. J. Physiol. 119, 740 (1937)

White u. Schmitt: Amer. J. Physiol. 76, 483 (1926)

Williams: siehe Hare, Cohen u. Williams

Woods: siehe Nelson u. Woods

Zak: siehe Frölich u. Zak

Zeller: zitiert aus Kretschmar „Leber u. Wasserhaushalt“ Materia Medica
Nordmark, Hamburg 1954

